

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory

Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Karolína Petřů

Interakce polymorfismů genu *PPARG* se složkami diety v patogenezi diabetu mellitu 2. typu

Interaction of *PPARG* gene polymorphisms with diet components in pathogenesis of type 2 diabetes

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce: prof. MUDr. Ondřej Šeda, Ph.D.

Praha, 2018

Poděkování:

Ráda bych touto cestou poděkovala svému školiteli prof. MUDr. Ondřeji Šedovi, Ph.D. za jeho přínosné rady, ochotu a čas, které mi věnoval během vypracování této bakalářské práce. Chtěla bych také poděkovat rodině za podporu při studiu.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 7. května 2018

Podpis:.....

Karolína Petřů

Abstrakt

Diabetes mellitus 2. typu je multifaktoriální onemocnění, na jehož patogenezi se podílejí interakce mezi dědičnými dispozicemi a faktory vnějšího prostředí. Mezi geny, významně ovlivňujícími patofyziologické procesy vedoucí k manifestaci diabetu mellitu 2. typu, patří i nukleární receptor *PPARG* (peroxisome proliferator-activated receptor gamma). Z metaanalýz lidských studií vyplynulo, že několik běžných polymorfismů tohoto genu je zapojeno do interakcí s faktory prostředí, především dietou, fyzickou aktivitou a medikací. Cílem této bakalářské práce je shrnutí dosavadních poznatků o nutrigenetických interakcích, kterých se účastní polymorfismy v genu *PPARG* a konkrétní kvalitativní a kvantitativní parametry diety ve vztahu k patogenezi diabetu mellitu 2. typu.

Klíčová slova:

nutrigenetika, nukleární receptor, multifaktoriální znaky, diabetes

Abstract

Type 2 diabetes is a multifactorial trait as interactions between genetic predispositions and environmental factors contribute to its pathogenesis. Nuclear receptor *PPARG* (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) belongs among genes with substantial impact on pathophysiological processes leading to manifestation of type 2 diabetes. Metaanalyses of human studies showed that several common polymorphisms of this gene are involved in interactions with environmental factors, particularly diet, physical activity and medication. The aim of this Bachelor thesis is to summarize current knowledge on nutrigenetic interactions comprising polymorphisms of *PPARG* gene and specific qualitative and quantitative parameters of the diet in relation to pathogenesis of type 2 diabetes.

Key words:

nutrigenetics, nuclear receptor, multifactorial traits, diabetes

Seznam použitých zkratk:

AF-1 doména	Aktivační funkční doména 1
AF-2 doména	Aktivační funkční doména 2
Ala	Alanin
AMPK	Adenosinmonofosfát-aktivovaná protein kináza
ApoB	Apolipoprotein B
ARA70	Koaktivátor androgenního receptoru
ATP	Adenosintrifosfát
BMI	Body mass index
CBP/p300	cAMP response element-binding protein/p300
DAG	Diacylglycerol
DBD	DNA-vázající doména, DNA-binding domain
DM2	Diabetes mellitus 2. typu
DR-1	Přímá repetice-1, Direct repeat-1
DRIP/TRAP	Vitamin D receptor interacting-protein/thyroid hormone receptor-associated protein
FPLD3	Familiární parciální lipodystrofie typ 3
FTO	Fat mass and obesity-associated protein
HAT	Histon acetyl transferáza
HDAC	Histon deacetyláza
HDL	High density lipoprotein
HOMA IR	Homeostasis model assesment insulin resistance index
IFN γ	Interferon γ
ISGR RE	Interferonem stimulovaný genový faktor – responzivní element
LBD	Ligand-vázající doména, Ligand-binding domain
LDL	Low density lipoprotein
MK	Mastná kyselina
MUFA	Mononenasyčená mastná kyselina, Mono unsaturated fatty acid
NcoR	Nuclear receptor co-repressor

NF- κ B	Nukleární faktor κ -enhancer aktivovaných B buněk
PBP/TRAP220	PPAR binding protein/TRAP220
PGC-1 α	PPAR- γ koaktivátor-1 α , PPAR- γ coactivator-1 α
PKC	Proteinkináza C
PPAR	Receptorem aktivovaný peroxisomovými proliferátory, Peroxisome proliferator-activated receptor
PPRE	Responzivní element peroxisomálních proliferátorů , Peroxisome proliferator response elements
Pro	Prolin
PUFA	Polynenasycená mastná kyselina, Poly unsaturated fatty acid
RIP140	Receptor interacting protein 140
SFA	Nasycená mastná kyselina, Saturated fatty acid
SMRT	Silencing mediator of retinoid and thyroid receptors
SNP	Single nucleotide polymorphism
SRC-1	Koaktivátor steroidních receptorů-1
SREBP 1	Sterol regulatory element binding protein 1
STAT	Přenašeč signálu a aktivátor transkripce
TAG	Triacylglycerol
TBL1	Transducin β -like 1
TBLR1	TBL1-related protein 1
TCFL2	Transkripční faktor 7-like 2
TNF α	Tumor necrosis factor α
TRE	Cílový responzivní element
TZD	Thiazolidinediony
UbcH5	Ubiquitin konjugující enzym E2

Obsah

1 Úvod.....	1
2 Diabetes mellitus 2. typu.....	2
2.1 Patogeneze diabetu mellitu 2. typu.....	2
2.1.1 Environmentální a genetické faktory.....	3
2.1.1.1 Nutrigenetické interakce v patogenezi DM2.....	3
2.2 Terapie DM2.....	4
2.2.1 Farmakoterapie.....	4
2.2.2 Dieta v terapii DM2.....	5
3 Receptory aktivované peroxisomovými proliferátory.....	7
3.1 Struktura PPARs.....	7
3.2 Heterodimerizace PPARs s Retinoidními X receptory.....	8
3.3 Responzivní elementy peroxisomových proliferátorů.....	9
3.4 Koaktivátory a korepresory.....	9
3.5 Izotypy PPARs.....	10
3.5.1 PPAR α	11
3.5.2 PPAR β	11
3.5.3 PPAR γ	11
3.5.3.1 Genetické varianty.....	12
3.5.3.2 Funkce PPAR γ : Prevence lipotoxicity.....	13
3.5.3.3 Inzulínová senzitivizace a role v adipogenezi.....	13
3.6 Ligandy.....	15
3.6.1 Syntetické ligandy.....	15
3.6.2 Přírodní ligandy.....	17
4 Polymorfismy PPAR γ	19
4.1 Polymorfismy PPAR γ ve vztahu k patogenezi DM2.....	21
4.1.1 Polymorfismus PPAR γ Pro12Ala a souvislost s DM2.....	21
4.1.2 Ostatní polymorfismy PPAR γ ve vztahu k DM2.....	22
4.1.2.1 Polymorfismus C1431T.....	22
4.2 Interakce se složkami diety.....	22
4.2.1 Interakce mastných kyselin ve stravě s polymorfismem Pro12Ala.....	24
4.2.2 Interakce ostatních složek potravy s polymorfismem Pro12Ala.....	26
5 Závěr.....	27
6 Seznam použité literatury.....	28

1 Úvod

Diabetes mellitus zahrnuje skupinu poruch homeostázy glukózy, jejichž současná prevalence ve vyspělých státech dosahuje až 6%. U více než 90% všech diabetiků je diagnostikován diabetes mellitus 2. typu. Tento typ diabetu je charakterizován kombinací inzulinové rezistence periferních tkání a poruchou sekrece inzulinu. Na etiologii tohoto multifaktoriálního onemocnění se významně podílí jak dědičné faktory (udávaná heritabilita se pohybuje okolo 60%), tak exogenní faktory, zejména životní styl včetně nadměrného energetického příjmu a nevhodného složení potravy (Stumvoll a kol., 2005). Při patogenezi, průběhu i léčbě DM2 mají význam rovněž vztahy mezi oběma komponentami ve formě nutrigenetických i farmakogenetických interakcí. Léčba DM2 spočívá především ve farmakoterapii perorálními antidiabetiky, případně inzulinem, nicméně nedílnou součástí individuálního léčebného plánu jsou vždy režimová opatření včetně zvýšené fyzické aktivity a výběru vhodné diety, přičemž podíl nasycených a nenasycených mastných kyselin ve stravě se jeví jako klíčový. Nicméně i u diabetiků 2. typu platí, že vliv příjmu specifických složek stravy do jisté míry závisí na genetickém profilu jedince, a právě těmito aspekty se zabývá vědní obor nutrigenetika. Mezi geny, jejichž polymorfismy byly asociovány s rizikem DM2, jsou terapeutickými cíli antidiabetik a současně hrají úlohu v nutrigenetických interakcích ovlivňujících patogenezi DM2, patří mj. i peroxisomovými proliferátory aktivovaný receptor γ (PPAR γ ; z angl. peroxisome proliferator-activated receptor γ). PPAR γ patří do skupiny jaderných receptorů, je regulátorem genové exprese a významným způsobem zasahuje do řady procesů, včetně adipogeneze, případně metabolismu lipidů a glukózy. Jeho aktivita závisí na navázání ligandů, mj. i mastných kyselin, které se přirozeně vyskytují ve stravě. Cílem této práce je shrnutí dosavadních poznatků o nutrigenetických interakcích mezi složkami diety a polymorfismy v genu pro PPAR γ ve vztahu k patogenezi DM2 a přiblížit důležitost personalizovaného výběru diety v terapii tohoto onemocnění.

2 Diabetes mellitus 2. typu

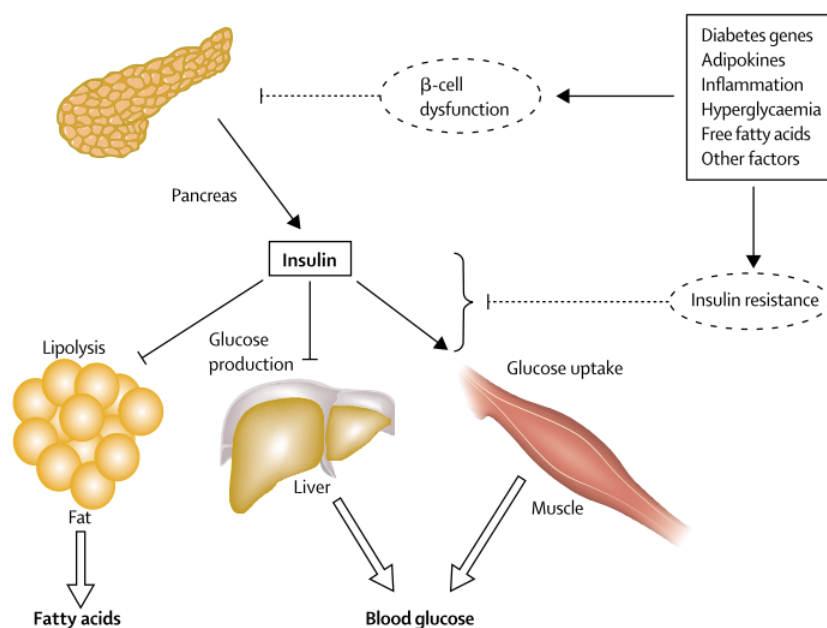
Diabetes mellitus 2. typu (DM2) je metabolickým onemocněním, které je charakterizované relativní inzulínovou nedostatečností, která následně vede k neuspokojivému využití glukózy v organismu a dochází tak k hyperglykémii (Georgoulis a kol., 2014). DM2 je tedy diagnostikována v případě, že je náhodná glykémie v žilní plazmě vyšší než 11 mmol/litr nebo nalačno rovna nebo vyšší 7 mmol/litr, zároveň se mohou vyskytnout typické symptomy jako jsou například nadměrná žízeň a polyurie (Škrha a kol., 2017).

V současné době se odhaduje, že některým typem diabetu celosvětově trpí 285 milionů lidí (Shaw a kol., 2010). V České republice se počet pacientů s diabetem pohybuje okolo 850 000, přičemž 92% z nich tvoří právě diabetici 2. typu. Toto číslo se přitom v průběhu 30 let ztrojnásobilo, což svědčí o neustále se zvětšující hrozbě tohoto onemocnění (Škrha a kol., 2017).

2.1 Patogeneze diabetu mellitu 2. typu

Pro Diabetes mellitus 2. typu je typická inzulínová rezistence. Inzulin je hormon produkováný β buňkami Langerhansových ostrůvků slinivky břišní a je klíčovým regulátorem krevní glukózy. Produkce inzulínu v pankreatických β buňkách je ovlivněna příjmem nutrientů. Pokud dojde ke snížení inzulínové aktivity, ke které dochází například při obezitě, β buňky následně zvýší sekreci inzulínu, aby došlo ke kompenzaci. Zároveň ale dochází k mírnému zvýšení glukózy v krvi a vlivem glukózové toxicity následně k dysfunkci β buněk (Stumvoll a kol., 2003).

Dysfunkce pankreatických β buněk a porucha sekrece inzulínu vede ke snížení vstřebávání glukózy v kosterních svalech a zvýšení její produkce v játrech, což vede k hyperglykémii. Dochází také k vyššímu uvolňování mastných kyselin z tukové tkáně (viz Obrázek 1). Zvýšená koncentrace glukózy a volných mastných kyselin v krevním oběhu zhoršuje průběh onemocnění (Stumvoll a kol., 2005).



Obrázek 1: Zvýšení hladiny krevní glukózy a mastných kyselin vlivem inzulinové rezistence v patogenezi DM2 (Stumvoll a kol., 2005)

2.1.1 Environmentální a genetické faktory

Inzulinová rezistence je silně spjata s obezitou a slabou fyzickou aktivitou, které jsou v současné době ve vyspělých zemích čím dál tím častější. Dieta s velkým obsahem tuků a rafinovaných cukrů často vede právě k rozvoji obezity (Haslam a kol., 2005; Stumvoll a kol., 2005). Ačkoli spouštěčem DM2 často bývá životní styl a nesprávná strava, rozvoj tohoto onemocnění je podmíněn také genetickými predispozicemi. Existuje zvýšené riziko výskytu DM2, pokud se v rodinné anamnéze objevuje toto onemocnění. U příbuzných prvního stupně dochází k rozvoji DM2 až u 38 % (ve věku 80 let), toto riziko se zvyšuje s rostoucím věkem (Pierce a kol., 1995).

2.1.1.1 Nutrigenetické interakce v patogenezi DM2

Nutrigenetika je vědní obor, který se zabývá interakcemi bioaktivních složek potravy a genomem. V mnoha studiích byl zaznamenán vztah mezi dietou a individuálními genetickými predispozicemi, který ovlivňuje citlivost buněk na inzulin a je důležitým faktorem v rozvoji DM2. Nutrienty totiž působí na genovou expresi a ovlivňují tak různé metabolické dráhy, buď přímo, pomocí jejich metabolitů nebo aktivací signálních molekul zahrnutých v těchto drahách (Ortega a kol., 2017).

Řada studií prokázala, že nutrienty výrazně interagují s polymorfismy genů kódujících například FTO (Fat mass and obesity-associated protein), TCFL2 (Transkripční faktor 7-like 2) a také PPAR γ . Polymorfismus Pro12Ala je spojován se sníženým rizikem rozvoje DM2 (Berná a

kol., 2014) a je ovlivněn příjmem nutrientů, především pak mastných kyselin (viz kapitola 4.2.1).

V evolučním kontextu je to možné vysvětlit tak, že původní nemutovaná alela PPAR γ optimalizovala tvorbu tukové tkáně sloužící jako energetická rezerva v dobách, kdy zdroje stravy byly limitovány. V současnosti ve vyspělých zemích světa dieta často obsahuje velké množství sacharidů, tuků a naopak nedostatek vlákniny. Je tedy možné, že se tento dříve výhodný genetický faktor stal důvodem přispívajícím k rozvoji DM2. Vznik jednobodové mutace PPAR γ a jeho protektivní role může být tedy výsledkem přírodního výběru (Ruiz-Narváez, 2005).

2.2 Terapie DM2

Diabetes 2. typu je často spjat s vyšším rizikem rozvoje kardiovaskulárních onemocnění a nádorů a chronických mikrovaskulárních komplikací jako je například neuropatie, nefropatie nebo retinopatie. Terapie DM2 si tedy klade za cíl zlepšit kvalitu života diabetiků a snížit jejich mortalitu a morbiditu. Cílem farmakoterapie a dietoterapie je úprava glukozové homeostáze, ale také léčba hypertenze, dyslipidemie, obezity nebo případně dalších komplikací spojených s DM2 (Škrha a kol., 2017).

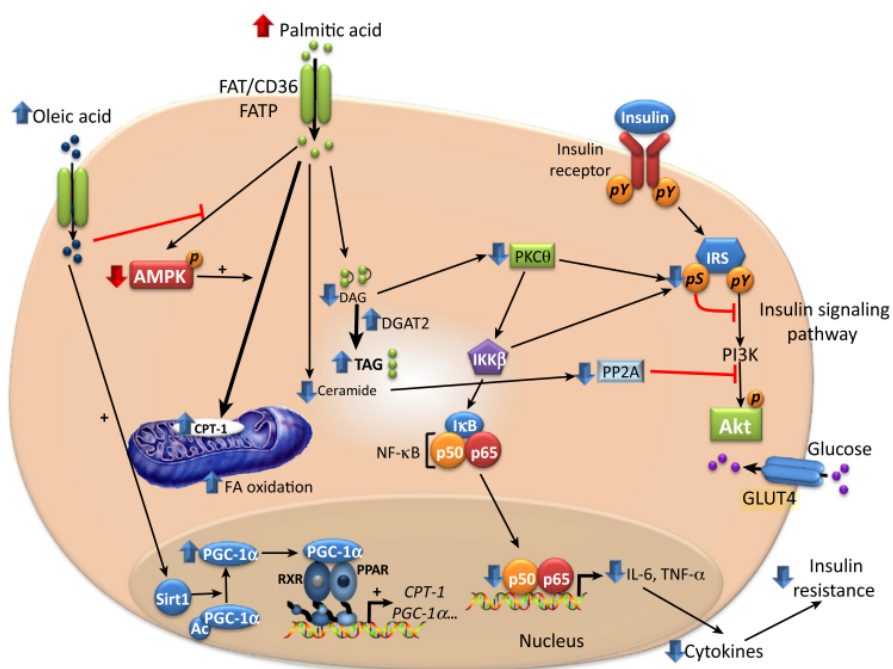
2.2.1 Farmakoterapie

Farmakoterapie je kombinována s režimovými opatřeními, které jsou nedílnou součástí komplexní terapie DM2. První volbou při léčbě farmaky je metformin, antidiabetikum na bázi biguanidu. Pokud do šesti měsíců nedojde ke kompenzaci stavu zahajuje se kombinovaná léčba s dalším antidiabetikem, například glitazonem (Škrha a kol., 2017). Glitazon patří do skupiny thiazolidinedionů, které jsou syntetickými ligandy pro PPAR γ . Transaktivací tohoto receptoru následně stimulují tvorbu hormonu adiponektinu v tukové tkáni, který se významně podílí na úpravě inzulinové senzitivity (viz kapitola 3.6.1).

Dalšími v současnosti využívanými antidiabetiky jsou například glifoziny, deriváty sulfonylmočoviny, meglitinidy, inhibitory alfa-glukosidáz a inzulin nebo jeho analogy (Stumvoll a kol., 2005 ; Škrha a kol., 2017). Všechna antidiabetika ale mají nežádoucí vedlejší účinky a některá byla díky tomu již v minulosti stažena z trhu, například rosiglitazon a troglitazon ze skupiny thiazolidinedionů (viz kapitola 3.6.1).

2.2.2 Dieta v terapii DM2

Velmi důležitým faktorem v léčbě DM2 je také změna životního stylu a především pak výběr vhodné diety. Zatímco nasycené mastné kyseliny, například kyselina palmitová, mohou být příčinou rozvoje DM2, mononenasycené mastné kyseliny mohou naopak zvyšovat inzulinovou senzitivitu. Větší obsah nasycených mastných kyselin v buňkách a jejich pomalejší β oxidace v mitochondriích vede k jejich přeměně v reaktivní diacylglyceroly (DAG) a ceramidy (Palomer a kol., 2017). Satureované diacylglyceroly v membránách lidských buněk kosterních svalů jsou spojovány s inzulinovou rezistencí (Bergman a kol., 2012). Výběr diety je vhodné stanovit také na základě individuálních genetických predispozic, například polymorfismů PPARy, neboť zde sehrávají významnou roli právě nutrigenetické interakce (viz kapitola 4.2).



Obrázek 2: Mechanismus působení kyseliny olejové na snížení inzulinové rezistence (Palomer a kol., 2017)

Mononenasycené mastné kyseliny (MUFA; mono unsaturated fatty acid) jako je například kyselina olejová, mohou účinkovat proti působení nasycených mastných kyselin. Zvyšují totiž rychlost β oxidace a ukládání tuků ve formě méně škodlivých triacylglycerolů (TAG) a zároveň tedy redukuje tvorbu DAG a ceramidů.

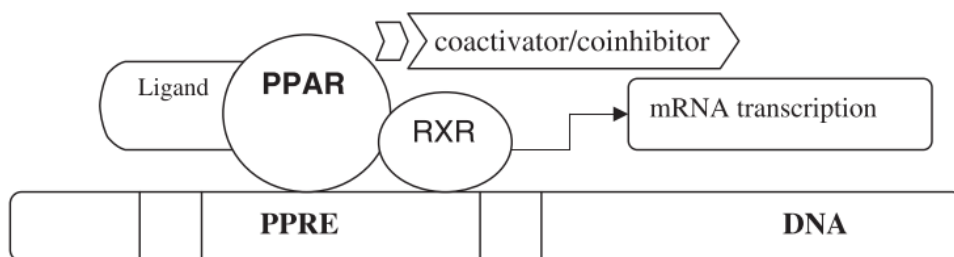
K β oxidaci přispívá MUFA-indukovaná obnova aktivity adenosinmonofosfát-aktivované protein kinázy (AMPK), jejíž aktivita je pod vlivem nasycených mastných kyselin snížena.

Snížují také aktivitu proteinkináz C (PKC), které se účastní v inzulinové signální dráze a také v signální dráze, jejíž výsledkem je produkce cytokinů. Zvyšuje aktivitu PGC-1 α (PPAR- γ coactivator-1 α), který je koaktivátorem PPAR γ , čímž následně dochází k nárůstu transkripční aktivity tohoto proteinu. Tyto zmíněné mechanismy v důsledku vedou ke snížení produkce cytokinů a v neposlední řadě také k významné úpravě inzulinové senzitivity (Palomer a kol., 2017).

3 Receptory aktivované peroxisomovými proliferátory

Receptory aktivované peroxisomovými proliferátory (PPARs; Peroxisome proliferator-activated receptors) patří do třídy nukleárních receptorů. Jedná se o transkripční faktory, které po vazbě ligandu tvoří heterodimery s retinoidními X receptory (viz kapitola 3.2) a váží se ke specifickým responzivním elementům peroxisomálních proliferátorů (peroxisome proliferator response elements, PPRE), které se nachází v enhancerových oblastech genů, a tím následně dochází ke zvýšení genové exprese příslušných genů. K aktivaci transkripce prostřednictvím PPARs jsou potřebné také koaktivátory, které ovlivňují jejich transkripční aktivitu (viz Obrázek 3).

Geny, respektive proteiny, aktivované PPAR jsou zahrnuty v drahách ovlivňujících metabolické procesy, především lipidovou a glukozovou homeostázu (Berger a Moller, 2002).



Obrázek 3: Mechanismus aktivace transkripce pomocí PPAR (Grygiel-Górniak 2014)

Po vazbě příslušného ligandu vytváří PPAR heterodimer s retinoidním X receptorem. Jejich schopnost stimulovat genovou expresi je zároveň ovlivněna navázáním koaktivátoru nebo korepresoru (viz kapitola 3.4). Heterodimer PPAR/RXR se následně váže na svůj responzivní element (PPRE), který se nachází v promotorové oblasti cílových genů, jejichž transkripci tímto aktivuje (Grygiel-Górniak 2014).

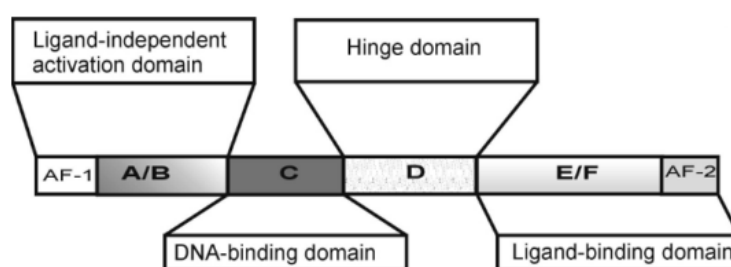
3.1 Struktura PPARs

PPARs se skládají z 5 domén (viz Obrázek 4), které se standardně značí písmeny A-E/F, přičemž nejdůležitějšími funkčními oblastmi jsou ligand-vazebná doména (LBD; Ligand-binding domain) v E/F doméně a DNA-vazebná doména (DBD; DNA-binding domain) v C doméně. Na N konci proteinu se nachází oblast A/B s aktivační funkční (AF-1) doménou, kde může docházet k řadě posttranslačních modifikací, jako jsou fosforylace nebo SUMOylace, které mají za následek změnu biologické aktivity PPAR (Diezko a Suske, 2013).

DBD proteinu PPAR vytváří strukturní motiv dvou zinkových prstů bohatých na cystein, které umožňují vazbu PPARs na DNA sekvenci označovanou jako DR-1 (direct repeat-1) v PPRE. Zinkové prsty obsahují specifickou sekvenci aminokyselin, tzv. P (proximal)-box, která ovlivňuje schopnost heterodimeru PPAR/RXR vázat se na DNA (Temple a kol., 2005).

C a E domény proteinu PPAR jsou spojeny D doménou, jejíž část vyskytující se blíže N-konci proteinu obsahuje další specifické sekvence aminokyselin, tzv. T a A boxy, které se uplatňují při dimerizaci PPARs s retinoidními X receptory. Na C-terminálním konci této domény se nachází oblast zodpovědná za interakce mezi receptory PPAR a koreceptory, v závislosti na ligandu, který inicioval tuto signalizaci (Owen a Zelent, 2000).

LBD se nachází v E doméně proteinu PPAR a skládá se z třinácti α -helixů a čtyř β -listů. Uspořádání helixů formuje velkou dutinu, která umožňuje navázání ligandu. Na C konci proteinu se nachází aktivační ligand-dependentní AF-2 doména, kde dochází k vazbě koaktivátorů, jako je například SRC-1 (koaktivátor steroidních receptorů-1) (Walkey a Spiegelman 2008; Nolte a kol., 1998).



Obrázek 4: Struktura PPAR (Zieleniak a kol., 2008)

3.2 Heterodimerizace PPARs s Retinoidními X receptory

Retinoidní X receptory (RXR) patří do třídy nukleárních receptorů a stejně jako PPAR obsahují ligand-vazebnou a DNA-vazebnou doménu. V lidských buňkách se běžně vyskytují ve 3 izoformách: RXR α , RXR β , RXR γ . Po vazbě specifického endogenního ligandu, kterým je u všech zmíněných izotypů kyselina 9-cis retinová, dochází k jejich heterodimerizaci s dalšími nukleárními receptory, jako jsou například tyroidní receptory, receptory pro vitamín D, ale i PPAR a tyto komplexy následně fungují jako ligand-dependentní transkripční faktory (Tsuiji a kol., 2015).

3.3 Responzivní elementy peroxisomových proliferátorů

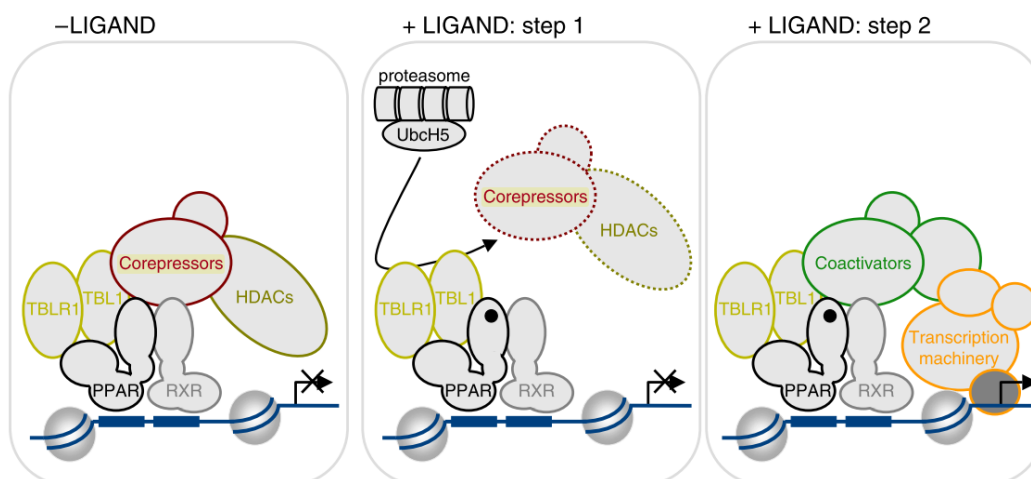
Responzivní elementy peroxisomových proliferátorů (PPREs; Peroxisome proliferator response elements) se nacházejí v oblasti promotoru genů, jejichž transkripce je aktivována v odpovědi na signalizaci PPAR, který se váže na jejich 5' a 3' konec v podobě heterodimeru PPAR/RXR (viz výše). PPRE oblasti se skládají ze dvou specifických hexanukleotidů, které jsou oddělené jedním nukleotidem a označované jako DR-1 (direct repeat-1). Nukleotidová sekvence DR-1 (AGGTCA N AGGTCA) je komplementární k P box sekvenci na zinkových prstech v DNA-vazebné doméně PPARs (Tzeng a kol., 2015).

3.4 Koaktivátory a korepresory

Koaktivátory se při své interakci s PPARs váží v rámci oblasti AF-2 na specifické motivy LXXLL, kde L značí aminokyselinu leucin a X značí jakoukoli jinou aminokyselinu (Klein a kol., 2005). Tyto motivy jsou orientovány podle napěťových zámek, které jsou formovány rezidui aminokyselin nacházejícími se na α -helixech v LBD. Mezi helixy H3 a H6 se tvoří hydrofobní kapsa, na kterou jsou poté koaktivátory schopné se navázat (Nolte a kol., 1998).

Mezi koaktivátory PPARs patří například SRC-1a CBP/p300 (CREB cAMP response element-binding protein), které aktivují histon-acetyltransferázy (HAT) a vedou tak k rozvolnění molekuly DNA a iniciaci transkripce (Chandran a kol., 2016). Dalšími možnými koaktivátory PPARs jsou komplexy DRIP/TRAP (vitamin D receptor interacting-protein/thyroid hormone receptor-associated protein), mezi které patří například PBP/TRAP220 (PPAR binding protein/TRAP220), RIP140 (receptor interacting protein 140), ARA70 (koaktivátor androgenního receptoru) a PGC-1 α (PPAR- γ coactivator-1 α) (Berger a Moller, 2002).

Navázáním korepresoru do oblasti AF-2 proteinu PPAR naopak dochází k utlumení transkripce příslušných genů. Mezi korepresory PPARs se řadí například NcoR (Nuclear receptor co-repressor) či SMRT (Silencing mediator of retinoid and thyroid receptors). Tyto korepresory se váží na PPARs při absenci ligandu, ale na rozdíl od koaktivátorů aktivují histon-deacetylázy (HDACs), které způsobí kondenzaci chromatinu, čímž inhibují genovou expresi. Při navázání ligandu na LBD dochází ke změně konformace AF-2 domény, což umožní disociaci korepresoru a jeho výměnu za koaktivátor (Guo a kol., 2015).

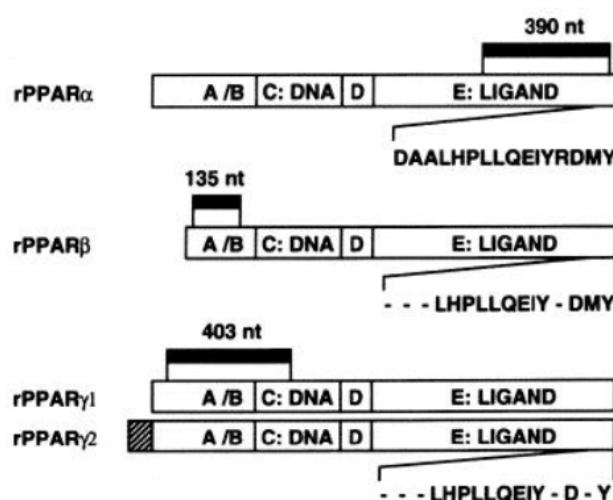


Obrázek 5: Výměna korepresoru za koaktivátor po vazbě ligandu a následná změna transkripční aktivity PPARs (Feige a kol., 2006)

K výměně korepresoru za koaktivátor jsou potřeba výměnné faktory TBL1 (Transducin β -like 1) a TBLR1 (TBL1-related protein 1), které se váží k PPAR a po navázání ligandu translokují do této oblasti ubiquitin konjugující enzym E2 (UbcH5), který označí korepresor pro degradaci v proteazomu a tím uvolní místo pro vazbu koaktivátoru (Feige a kol., 2006).

3.5 Izotypy PPARs

Receptory PPARs se v lidských buňkách vyskytují ve třech různých izoformách: PPAR α , PPAR β , PPAR γ , přičemž poslední zmíněná izoforma se může dále vyskytovat ve dvou subtypech: PPAR γ 1 a PPAR γ 2. Jednotlivé izoformy těchto receptorů se mezi sebou liší svojí strukturou (viz Obrázek 6), tkáňovou distribucí a specifickým působením na metabolismus (Braissant a kol., 1996).



Obrázek 6: Struktura izoform PPAR α , PPAR β , PPAR γ (Braissant a kol., 1996)

Znázorněny jsou domény A-E (viz kapitola 3.1). Jednotlivé izoformy se mezi sebou liší v počtu nukleotidů (nt) a odlišným aminokyselinovým složením v LBD, přičemž LXXLL motivy jsou konzervovány ve všech izoformách. PPAR γ 2 obsahuje na N konci oproti PPAR γ 1 navíc 30 aminokyselin (Braissant a kol., 1996).

3.5.1 PPAR α

PPAR α se vyskytuje především v tukové tkáni, hepatocytech, kardiomyocytech, enterocytech, ledvinných proximálních tubulech a v buňkách imunitního systému. Je důležitým regulátorem glukozového a lipidového metabolismu (Takahashi a kol., 2017) , neboť se například uplatňuje při β -oxidaci mastných kyselin v adipocytech (Goto a kol., 2011). Mimo to dochází v adipocytech po navázání ligandu na PPAR α ke změně metabolismu mastných kyselin a aminokyselin s rozvětveným řetězcem a inhibici exprese prozánětlivých cytokinů, čímž je pozitivně ovlivněna inzulinová senzitivita (Takahashi a kol., 2017).

3.5.2 PPAR β

PPAR β je hojně exprimován v játrech, ledvinách, slinivce břišní, kosterním svalstvu a kůži (Braissant a kol., 1996) a uplatňuje se při regulaci lipidového metabolismu, neboť indukuje expresi genů nutných pro β -oxidaci mastných kyselin a tvorbu ATP při nedostatku glukózových zdrojů. Díky tomu se předpokládalo, že může být tato izoforma nukleárního receptoru využita při prevenci obezity (Wang a kol., 2003), nicméně klinické zkoušky syntetických ligandů PPAR β zatím teprve probíhají nebo byly zastaveny pro výskyt nežádoucích účinků (viz kapitola 3.6.1). Na myších modelech byla také prokázána úloha PPAR β při poranění kůže, neboť simuluje proliferaci keratinocytů nezbytnou pro tvorbu nového epitelu (Michalik a kol., 2001).

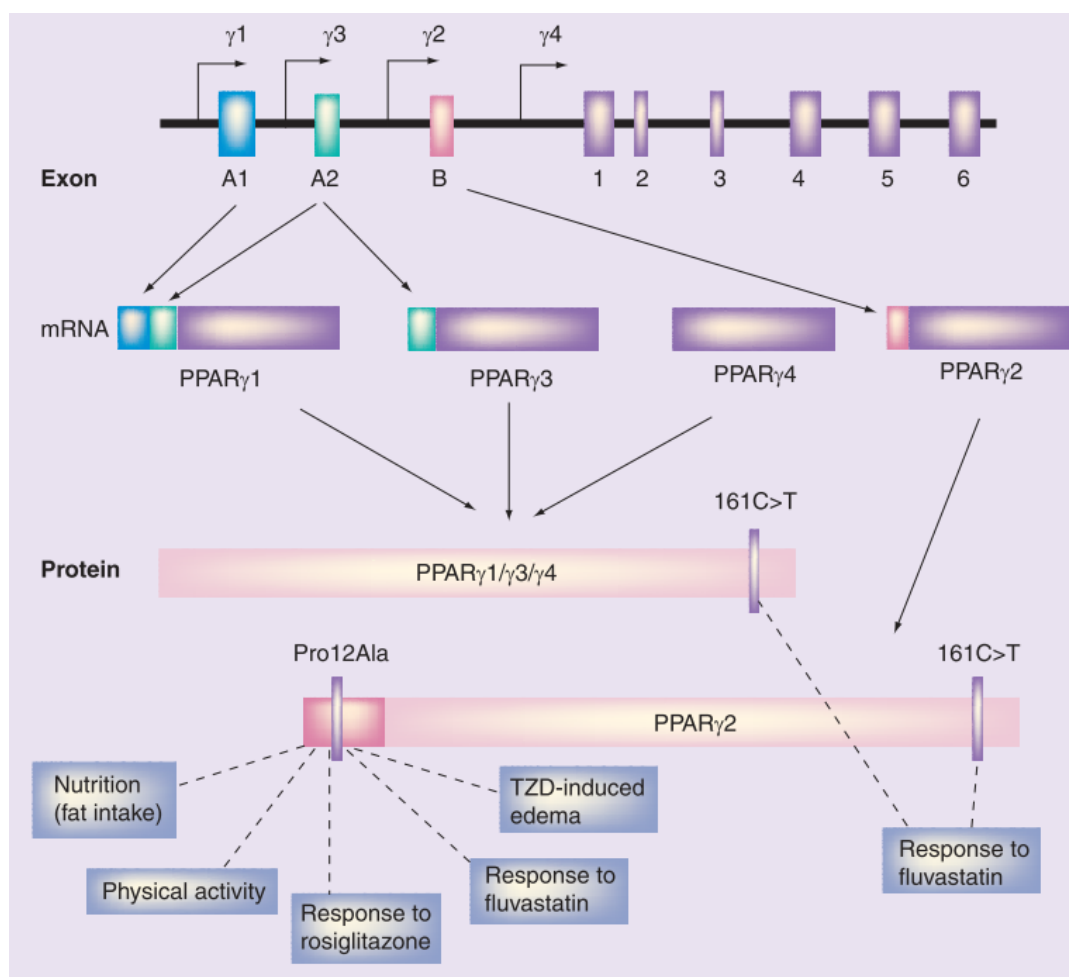
3.5.3 PPAR γ

PPAR γ je hojně exprimován především v buňkách imunitního systému a adipocytech, v menší míře se však vyskytuje také v játrech, svalové tkáni, kortexu, glomerulu a proximálním tubulu ledvin či v čichovém laloku. PPAR γ se účastní regulace diferenciací adipocytů, glukozové homeostáze a regulace inzulinové senzitivity a běžně se vyskytuje ve dvou typech: PPAR γ 1 a PPAR γ 2, které se mezi sebou liší strukturou mRNA a tkáňovou distribucí. Zatímco PPAR γ 1 se nachází téměř ve všech tkáních, PPAR γ 2 se vyskytuje především v tukové tkáni a má mnohonásobně vyšší transkripční aktivitu než PPAR γ 1 (viz kapitola 3.5.3.1) (Grygiel-Górniak, 2014). Pro PPAR γ je charakteristická schopnost vázat velké množství různých ligandů, mezi které například patří syntetické thiazolidinediony (TZD), které jsou využívány v léčbě diabetu 2.

typu nebo přírodní látky, jako jsou eikosanoidy a nenasycené mastné kyseliny (Braissant a kol., 1996; Nolte a kol., 1998).

3.5.3.1 Genetické varianty

Jak bylo zmíněno výše, PPAR γ se vyskytuje v několika odlišných izoformách: PPAR γ 1, PPAR γ 2, PPAR γ 3 a PPAR γ 4. Každá izoforma je přepisována od jiného promotoru a vzniká sestřihem z různých exonů. Výsledkem přepisu mRNA mohou být dva typy proteinů. PPAR γ 1, PPAR γ 3 a PPAR γ 4 dávají vznik stejnému typu proteinu, zatímco PPAR γ 2 kóduje protein, který se liší 30 přidanými aminokyselinami na N konci tohoto proteinu (viz Obrázek 7) (Šeda a Šedová, 2007). V této oblasti může navíc docházet k jednobodové mutaci PPAR γ 2 a vzniku Pro12Ala polymorfismu (viz kapitola 4.1).



Obrázek 7: Znázornění transkripce mRNA izoform PPAR γ za využití alternativního sestřihu exonů a vzniku 2 odlišných proteinů (Šeda a Šedová, 2007)

Funkční odlišnosti izoform PPAR γ 1 a PPAR γ 2 jsou dány rozdíly v jejich struktuře. Jednotlivé subtypy se mezi sebou liší na svých 5' koncích, kde se v případě PPAR γ 2 nachází navíc 30 aminokyselin kódovaných unikátním exonem B1. Mimo to je transkripce PPAR γ 1 iniciována z promotoru P1, což vede v důsledku přepisu exonů A1 a A2 ke vzniku delší 5' nepřekládané oblasti, zatímco přepis PPAR γ 2 začíná z promotoru P2. Exony 1-6 jsou přítomné v obou izoformách (Ren a kol., 2002).

3.5.3.2 Funkce PPAR γ : Prevence lipotoxicity

Funkce izoformy γ 2 je regulována příjmem nutrientů a je možné ji využít při prevenci lipotoxicity. Lipotoxicita, při které dochází k poruše metabolismu lipidů, může mít podíl na vzniku obezity a DM2. Antilipotoxická aktivita PPAR γ 2 spočívá v tom, že usnadňuje ukládání lipidů ve formě méně škodlivých triacylglycerolů v játrech, svalech a β buňkách pankreatu, čímž zabráňuje hromadění reaktivních lipidů jako jsou například diacylglyceroly nebo ceramidy (Medina-Gomez a kol., 2007). Tyto teze potvrzuje také studie na hlodavcích, při které pomocí doxorubicinu, protinádorového léku, došlo k umlčení transkripční aktivity PPAR γ a následné hyperglykemii, hyperlipidemii a inzulinové rezistenci. Tyto stavy jsou zapříčiněny právě lipotoxicitou (Arunachalam a kol., 2013).

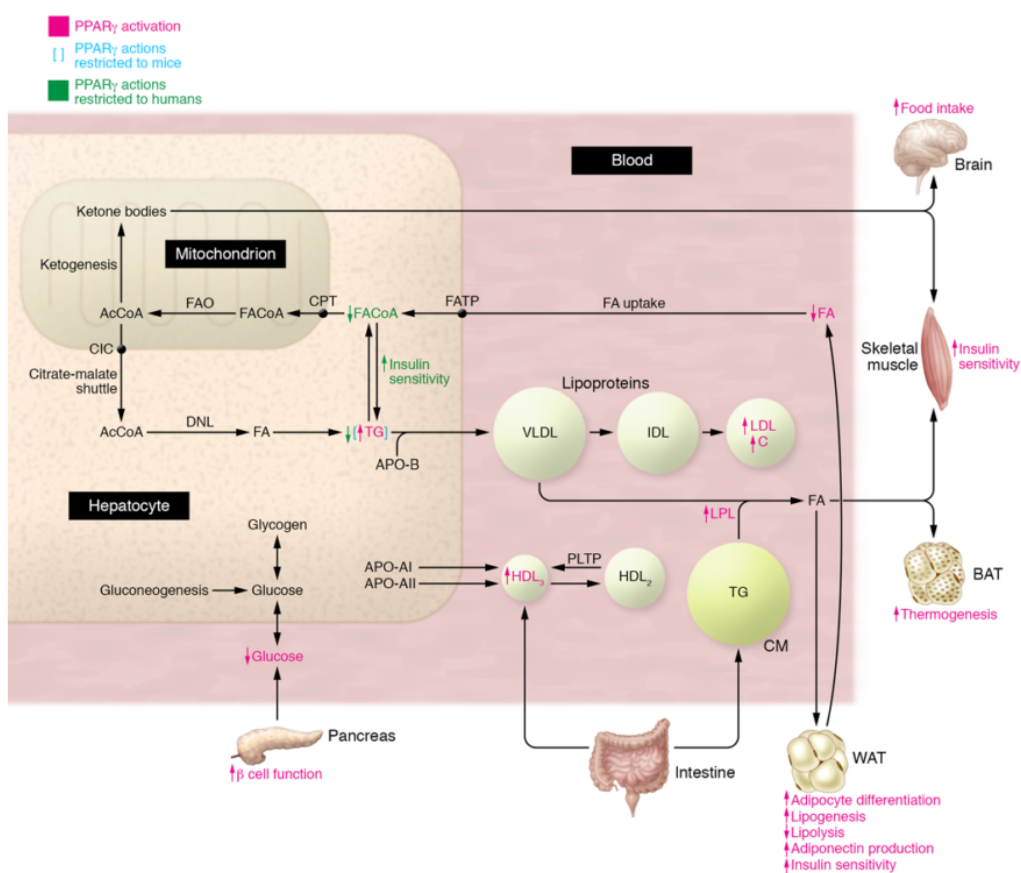
PPAR γ 1 pak působí především v buňkách myeloidní linie, tj. v monocitech a makrofázích, kde reguluje expresi genů účastnících se rozvoje zánětlivé reakce a metabolismu lipidů (Ricote a kol., 1998).

3.5.3.3 Inzulinová senzitivizace a role v adipogenezi

Obě izoformy PPAR γ sehrávají klíčovou úlohu při regulaci inzulinové senzitivity a diferenciaci adipocytů, ve kterých současně regulují také produkci adipokinů. Adipokiny jsou hormony produkované tukovou tkání, mezi které patří například leptin, adiponektin, resistin či chimerin, a které jsou vyplavovány do krevního řečiště a působí na imunitní systém, ovlivňují příjem potravy, výdej energie a další funkce organismu (Buzzetti a kol., 2004).

Adiponektin přispívá k udržení stálé hladiny glukózy, navíc může potlačovat adhezi molekul na stěnu endotelu a předcházet tím ateroskleróze. Snížená hladina tohoto hormonu byla zaznamenána u jedinců s diabetem 2. typu, kteří byli inzulin rezistentní, a také u obézních jedinců. Léčba těchto jedinců syntetickými agonisty PPAR γ zvyšuje nebo případně normalizuje hladinu adiponektinu. Jejich účinek spočívá mj. v potlačení aktivity cytokinu TNF α , který u inzulin rezistentních subjektů působí jako supresor exprese adiponektinu (Maeda a kol., 2001).

Leptin sehrává také roli při energetické homeostázi, působí na hypothalamus a kontroluje pocity hladu. Ve studii na hlodavcích s vysokotučnou dietou Kubota a kol. uvedli, že PPAR γ -deficientní heterozygoti jsou chráněni před rozvojem inzulinové rezistence způsobené hypertrofií adipocytů. U těchto jedinců totiž nastala zvýšená exprese leptinu i přesto, že u nich došlo k celkovému úbytku tuku a jejich adipocyty byly menší (Kubota a kol., 1999). Tyto výsledky jsou zajímavé i vzhledem k tomu, že k léčbě inzulinové rezistence jsou nejčastěji využíváni agonisté PPAR γ , tato studie ovšem přináší poznatky o možnosti využití také antagonistů k terapii onemocnění způsobených snížením inzulinové senzitivity.



Obrázek 8: Změny metabolismu lipidů, glukózy a celkové zvýšení inzulinové senzitivity po aktivaci PPAR γ (Dubois a kol., 2017)

V bílé tukové tkáni (WAT) dochází po aktivaci PPAR γ k diferenciaci adipocytů, lipogenezi, inhibici lipolýzy a následně i ke zvýšení vstřebávání mastných kyselin a snížení jejich hladiny v krvi. PPAR γ má také antilipotoxické účinky (viz kapitola 3.5.3.2). V neposlední řadě se významně podílí na zvýšení produkce adiponektinu a následně i inzulinové senzitivity, čímž snižuje hladinu glukózy v krvi. Působí také v hnědé tukové tkáni (BAT), kde zvyšuje produkci tepla a v mozku, kde za pomoci hormonu leptinu zvyšuje pocit hladu. Má

také účinky na β buňky Langerhansových ostrůvků v pankreatu. Zvyšuje totiž jejich funkci a tím také snižuje množství krevní glukózy (Dubois a kol., 2017).

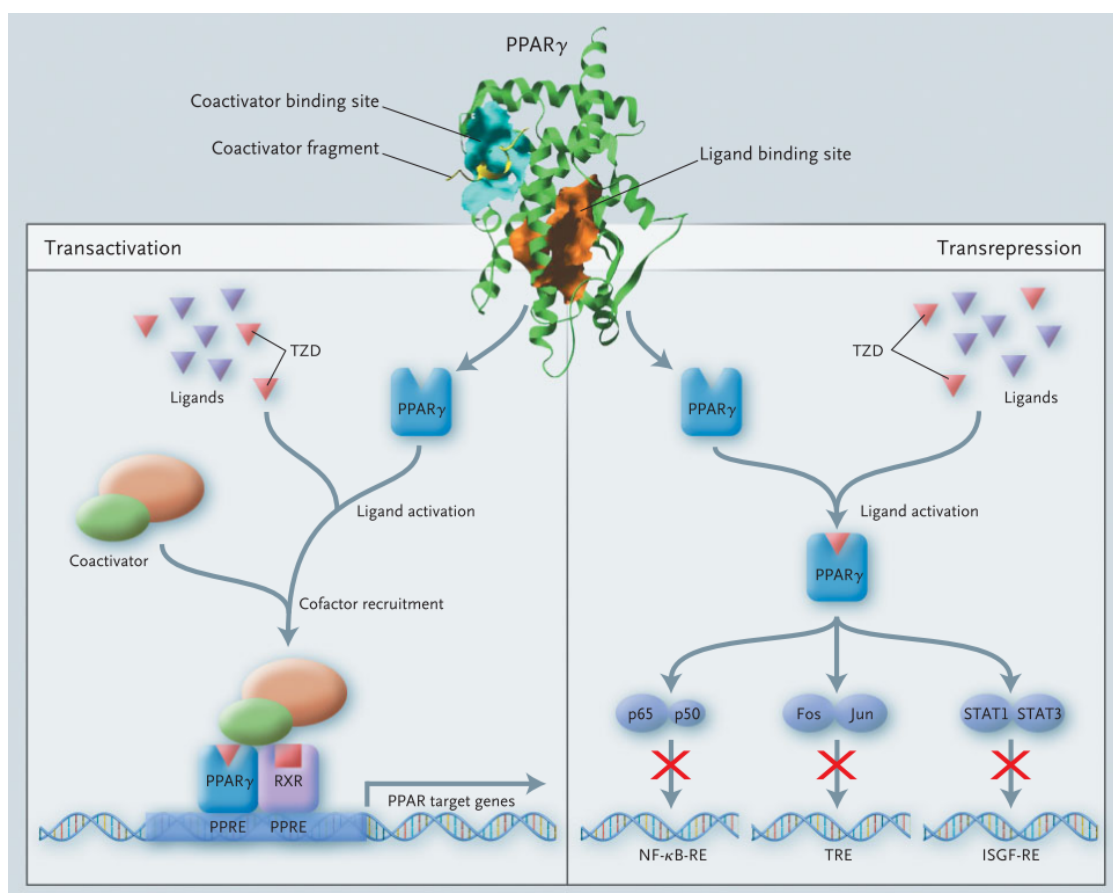
3.6 Ligandy

Ligandy PPAR interagují s ligand-vazebnou doménou a ligand-dependentní AF-2 doménou proteinu PPAR. Jejich navázání na receptor rekrutuje koaktivátory a umožňuje tak spuštění transkripce cílových genů, čímž je v konečném důsledku ovlivněna glukozová a lipidová homeostáze. Proto se ligandy, ať už přirozené nebo syntetické, využívají v léčbě některých metabolických onemocnění včetně DM2 (Xu a kol., 1999).

3.6.1 Syntetické ligandy

Syntetické ligandy PPAR jsou hojně využívány v klinické praxi a existuje velké množství těchto agonistů působících jak specificky na jednotlivé PPAR, tak na několik izoform zároveň. Skupinu selektivních agonistů PPAR α tvoří především fibráty, které jsou lékem volby pro léčbu dyslipidemie (fenofibrát, ciprofibrát), především zvýšených hladin triacylglycerolů. Selektivní syntetičtí agonisté PPAR β jsou v současné době teprve v různých fázích klinického zkoušení. Jedním z původně nadějných preparátů byla látka GW501516 s dokladovaným příznivým ovlivněním metabolických parametrů u primátů, nicméně vývoj byl následně zastaven pro karcinogenní působení tohoto preparátu (Oliver a kol., 2001). Podobný osud potkal většinu léků z řad syntetických agonistů PPAR.

Thiazolidinediony (TZD) jsou selektivní agonisté PPAR γ a využívají se v terapii diabetu mellitu 2. typu (Nolan a kol., 1994). TZD působí na tukovou tkáň, játra a svaly, ale v posledních dvou zmíněných se nenachází poměrově takové množství receptorů PPAR γ jako v tukové tkáni (Spiegelman, 1998), nicméně byla zjištěna přímá úměra mezi koncentrací PPAR γ v kosterním svalstvu a BMI (body mass index) (Park a kol., 1997). TZD musí být schopny zvyšovat inzulinovou senzitivitu i v těchto PPAR γ -chudších orgánech, aby mohly plnit svoji funkci. Primárním cílem pro TZD je tedy tuková tkáň, která pak nepřímo ovlivňuje orgány jako jsou svaly a játra pomocí signálních molekul produkovaných v adipocytech. Mezi tyto signální molekuly se řadí například volné mastné kyseliny, cytokin TNF α (Tumor necrosis factor α) a adipokiny leptin a adiponektin. TZD stimulují produkci adiponektinu, který se uplatňuje v oxidaci mastných kyselin, upravuje inzulinovou senzitivitu, snižuje glukoneogenezi v játrech a zvyšuje spotřebu glukózy kosterním svalstvem (Zieleniak a kol., 2008).



Obrázek 9: Molekulární mechanismus působení thiazolidinedionů na PPAR γ (Yki-Järvinen, 2004)

Thiazolidinediony mohou působit jako transaktivátory PPAR γ . Při transaktivaci spouští ligandem zprostředkovanou aktivaci PPAR γ , dochází k rekrutování koaktivátorů, heterodimerizaci s RXR a navázání tohoto heterodimeru na příslušné responzivní elementy (PPRE). Výsledkem je zahájení transkripce cílových genů PPAR γ . TZD působí také jako transrepresory některých signálních drah. Po navázání na PPAR γ mohou interferencí s transkripčními faktory p65 a p50 negativně ovlivnit signální dráhu pro aktivaci NF- κ B (nukleární faktor kappa-enhancer aktivovaných B buněk), který kontroluje produkci cytokinů a uplatňuje se mimo jiné také při oxidaci LDL. Nezávisle na navázání na DNA také inhibuje STAT1 a STAT3 (přenašeč signálu a aktivátor transkripce 1 a 3) a tím i následně ISGF RE (interferonem stimulovaný genový faktor – responzivní element). TZD mohou také negativní interferencí inhibovat cílový responzivní element (TRE) phorbol esterů (Yki-Järvinen, 2004).

Kromě léčby inzulinové rezistence a udržování glukozové homeostáze při DM2 mají TZD také protektivní vliv na pankreatické β buňky Langerhansových ostrůvků. Apoptózy β buněk se účastní kaspáza-3 a její exprese je inhibována právě díky TZD (Wang a kol., 2013). Nicméně TZD vykazují také četné nežádoucí vedlejší účinky. Některé léky z této třídy (například troglitazon) byly zakázány, neboť byly příčinou fatální hepatotoxicity, případně zvyšovaly kardiovaskulární riziko (rosiglitazon) (Wang a kol., 2014).

3.6.2 Přírodní ligandy

Endogenní agonisté PPAR mohou také upravovat homeostázu glukozy a zároveň nemají díky jejich slabšímu působení takové vedlejší účinky jako TZD (Wang a kol., 2014).

Mezi přirozeně se vyskytující ligandy pro PPAR patří eikosanoidy, nasycené a nenasycené mastné kyseliny a jsou získávány z potravy nebo vznikají jako produkt metabolismu lipidů. Polynenasycené mastné kyseliny jsou z výše uvedených nejsilnějším aktivátorem PPAR γ (Madsen a kol., 2008).

Zdrojem nasycených mastných kyselin v potravě jsou převážně živočišné tuky, ale nacházejí se také v některých rostlinných olejích jako je například palmový nebo kokosový olej. Zvýšený příjem těchto látek může vést k vyšším koncentracím LDL (low density lipoprotein) cholesterolu v krvi a tím i k vzniku obezity a aterosklerózy (Grundy a Denke, 1990).

Nenasycené mastné kyseliny jsou obsaženy ve většině rostlinných a rybích olejů (Grundy a Denke, 1990). V rybích olejích jsou též omega-3 mastné kyseliny, které jsou ligandem pro PPAR α . Příkladem je ikosapentaenová kyselina (EPA), která má v oxidované formě protizánětlivé účinky. Působí na imunitní systém inhibicí neutrofilů a monocytů, kterým zabráňuje v adhezi na stěnu endotelu (Sethi a kol., 2002).

Dalšími přirozenými ligandy PPAR jsou prostaglandiny, které patří mezi eikosanoidy. Prostaglandiny jsou produkty nenasycených mastných kyselin (například kyseliny arachidonové). Váží se na PPAR γ a mohou působit jako regulátory adipogeneze (Forman a kol., 1995).

Ligandy PPAR γ se nacházejí také ve velkém množství rostlin a setkáme se s nimi i v běžné stravě. Nachází se v léčivých bylinách, jejichž využití v léčbě onemocnění má tisíciletou tradici, ale nalezneme je také v čajích, ovoci, zelenině a rostlinných olejích (viz Tabulka 1). Je nutné také poznamenat, že ligandy shrnuté v následující tabulce mají mnoho účinků na organismus (například Šalvěj lékařská a její protizánětlivé a antiseptické účinky), které ale ne všechny jsou důsledkem aktivace PPAR γ , ale dochází k nim regulací jiných molekulárních cílů (Wang a kol., 2014).

Ligand	Zdroj v potravě
Alkamid	Třapatka nachová
Katechin	čaj z Čajovníku čínského
Citral	olej z Voňatky citronové
Tokotrienol	olej z Palmy olejné
Genistein	boby Sóji luštinaté
Flavonoidy	hrozny Révy vinné
Ginsenoside 20(S)-protopanaxatriol	kořen Ženšenu pravého
6-Shogaol	kořen Zázvoru lékařského
Biochanin A	sušené listy Dobromysle obecného
Karvakrol	olej z Tyminánu obecného
Linoleová kyselina, naringenin	květ Bezu černého
Karnosol, karnosová kyselina	Rozmarýn lékařský, Šalvěj lékařská
9-Tetrahydrocannabinol	Konopí seté
Isolybin A	plody Ostropestřce mariánského

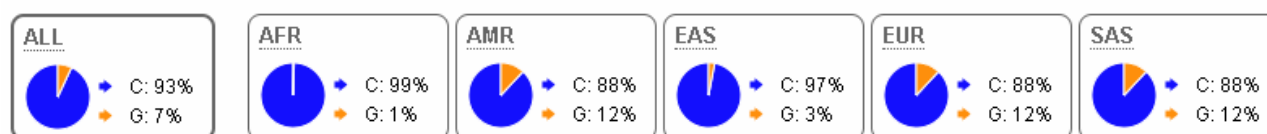
Tabulka 1: Příklady některých přirozených ligandů PPAR γ nacházejících se v potravě (shrnuje v Wang a kol., 2014)

4 Polymorfismy PPAR γ

Polymorfismem (z řeckého πολύ = mnoho, a μορφή = forma, tvar) se rozumí stav, kdy se v populaci vyskytují pro daný lokus alespoň 2 alely, přičemž frekvence vzácnější alely je minimálně 1% (Berná a kol., 2014). Většina polymorfismů lidské DNA je tvořena tzv. jednonukleotidovými polymorfismy (SNPs; single nucleotide polymorphisms). V genu pro lidský PPAR γ , který se nachází na krátkém raménku chromozomu 3 (oblast 3p25.2), je anotováno více než 24.000 SNPs, 242 variant v počtu kopií (CNV, copy number variants), 883 delecí a 553 inzercí [dle sestavení lidského genomu Genome Reference Consortium Human Build 38, patch release 7 (GRCh38.p7), analyzováno pomocí NCBI Variation Viewer, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/view/>, přístup 25.4.2018], u většiny z nich ale není známa souvislost s odlišnou expresí nebo funkcí samotného PPAR γ . Varianty PPAR γ , které byly asociovány s DM2 nebo souvisejícími patologickými stavy, shrnuje Tabulka 2 a Obrázek 11.

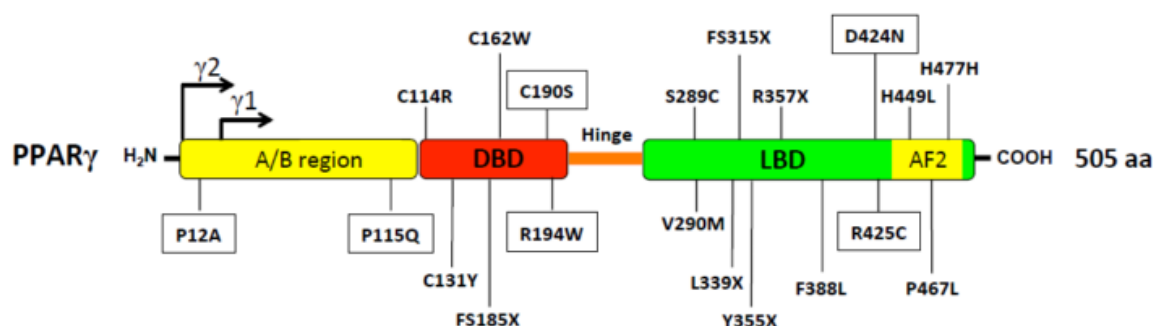
Frekvence jednotlivých polymorfismů PPAR γ se navíc odlišuje mezi jednotlivými geoetnickými skupinami. Například pro nejčastěji studovanou variantu Pro12Ala (viz níže, rs1801282) se frekvence vzácnější alely G pohybují od méně než 1% v afrických populacích po 26% v Peru:

1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies



Obrázek 10: Frekvence polymorfismu Pro12Ala (rs1801282) v genu PPARG v různých geoetnických skupinách projektu 1000 Genomes. Zobrazeno pomocí modulu population genetics v Ensembl (přístup 25.4. 2018, Zerbino a kol., 2018).

ALL: všechny skupiny; další geoetnické „superpopulace“: AFR: africké, AMR: americké, EAS: východoasijské, EUR: evropské, SAS: jihoasijské.



Obrázek 11: Lokalizace polymorfismů PPAR γ (Pap a kol., 2016)

Polymorfismus	Asociace s DM2 a přidruženými patologickými stavy	Zdroj
Pro12Ala	DM2 Vyšší BMI Změna hladiny inzulinu Inzulinová senzitivita	Deeb a kol., 1998 Galbete a kol., 2013 Queiroz a kol., 2015 Chistiakov a kol., 2010 Matsuo a kol., 2009
P467L; V290M	Inzulinová rezistence, hypertenze a DM2	Barroso a kol., 1999
Polymorfismy rs29722164 rs11128598 rs17793951 rs1151996 rs1175541 rs3856806	Pokles funkčnosti β buněk	Black a kol., 2015
C161T	Onemocnění koronárních tepen u pacientů s DM2	Yilmaz-aydogan a kol., 2011
C1431T	Změna hladiny lipidů v krvi, vyšší riziko pro Onemocnění koronárních tepen	Oladi a kol., 2015
S289C	Dyslipidemie, hypertenze, obezita	Capaccio a kol., 2010
H449L	Hypertriglyceridemie, inzulinová rezistence, steatoza jater u FPLD3 pacientů	Demir a kol., 2016
R165T, L339X	Hypertenze u FPLD3	Auclair a kol., 2013
c.1040 A > C	FPLD3, DM, hypertenze, dyslipidemie	Miehle a kol., 2016
Bialeická mutace E138V, R164W	Kongenitální generalizovaná lipodystrofie, hypertriglyceridemie, DM, selhání ledvin, Pankreatitida	Dyment a kol., 2014

Tabulka 2: Polymorfismy v lidském genu pro PPAR γ asociované s DM2 a souvisejícími patologickými stavy (shrnutí v Pap a kol., 2016)

BMI: body mass index, FPLD3: familiární parciální lipodystrofie typ 3

4.1 Polymorfismy PPAR γ ve vztahu k patogenezi DM2

4.1.1 Polymorfismus PPAR γ Pro12Ala a souvislost s DM2

Substituce cytosinu za guanin (CCG \rightarrow GCG) ve 12. kodonu PPAR γ 2 v exonu B2 (rs1801282) vede k záměně aminokyseliny ve výsledném proteinu, v tomto případě prolinu za alanin (Pro12Ala) (Yen a kol., 1997). Tato změna ovlivňuje transkripční aktivitu receptoru, která může vést ke změně citlivosti na inzulin (Buzzetti a kol., 2004). První studie, v které byla zaznamenána souvislost mezi polymorfismem Pro12Ala a změnou inzulinové senzitivity, byla provedena na vzorku finské populace. U homozygotů s 12Ala alelou byla zaznamenána vyšší inzulinová senzitivita. To bylo nejspíš způsobeno sníženou schopností aktivace PPAR γ 2a následně nižší schopností vázat se k cílové DNA a zvyšovat její transkripční aktivitu. Tím dochází i k nižší tvorbě tukové tkáně, což může mít za následek právě zvýšení inzulinové senzitivity (Deeb a kol., 1998). Ke stejným výsledkům vedly i další studie napříč různými populacemi (Buzzetti a kol., 2004; Vergotine a kol., 2014). Názory na ovlivnění metabolických drah zahrnutých v patogenezi DM2 v důsledku polymorfismu Pro12Ala se ale mezi studiemi rozcházejí. Jiné studie totiž naopak uvádějí, že výskyt mutované alely a následný Pro12Ala polymorfismus nesouvisí s inzulinovou senzitivací, ale spíše s prohloubením inzulinové rezistence, navíc v závislosti na BMI. U jedinců s variantní alelou byla zaznamenána také nižší hladina adiponektinu a dyslipidémie, což následně může vést k rozvoji DM2 (Becer a Çirakoğlu, 2017; Stryjecki a kol., 2016).

Rozsáhlá metaanalýza 56 studií vztahu Pro12Ala polymorfismu a obezity, hlavního rizikového faktoru DM2, ukázala, že nositelé variantní alely (Ala) mají vyšší BMI, ale tato závislost byla zřetelná především u kavkazské populace a ve skupinách s BMI > 35 (Mansoori a kol., 2015). Uvedené studie potvrzují, že existuje přímá souvislost mezi polymorfismem Pro12Ala a DM2, potvrzená i v řadě celogenomových asociačních studií (Morris a kol., 2012; Zhao a kol., 2017; Manning a kol., 2013); Mahajan a kol., 2014), nicméně výsledky jsou velmi kontroverzní. Důvodem může být právě to, že v těchto uvedených studiích nebyly zohledněny faktory týkající se diety, především pak obsah mastných kyselin ve stravě (viz kapitola 4.2) a geoetnická stratifikace testovaných kohort.

4.1.2 Ostatní polymorfismy PPAR γ ve vztahu k DM2

4.1.2.1 Polymorfismus C1431T

Substituce cytosinu za thymin v exonu 6 genu pro PPAR γ (C1431T) nevede k záměně aminokyseliny ve výsledném proteinu. Přesto může v důsledku této záměny dojít ke změně struktury proteinu, neboť tichá mutace může ovlivnit rychlost kotranslačního skládání proteinu a při tomto procesu může dojít k chybě, která ovlivní charakter výsledné bílkoviny (Kimchi-Sarfaty a kol., 2007). Tento polymorfismus je tedy také schopný ovlivnit aktivitu proteinu PPAR γ , přičemž je možné, že existuje také jeho souvislost s DM2. Názory na asociaci mezi tímto onemocněním a polymorfismem C1431T jsou ovšem, stejně jako o předchozí varianty, velmi odlišné. Souvislost mezi alelou T a metabolickým syndromem byla prokázána v čínských a íránských studiích (Yang a kol., 2009; Rooki a kol., 2014) a ve spojitosti s koncentrací LDL cholesterolu v krvi nebo leptinu v závislosti na BMI (Butt a Hasnain, 2016; Meirhaeghe a kol., 1998). Statisticky ovšem nebyla souvislost polymorfismu C1431T a diabetu 2. typu dostatečně validována (Li a kol., 2015).

4.2 Interakce se složkami diety

Jak bylo uvedeno výše, názory na kauzální souvislost polymorfismů PPAR γ a rizika DM2 nejsou i přes poměrně přesvědčivé nálezy z robustních studií čítajících desetitisíce jedinců jednotné (Morris a kol., 2012; Gouda a kol., 2010). Kromě tradičních faktorů komplikujících asociační analýzu multifaktoriálních znaků včetně potenciální geoetnické stratifikace mohou být nejednotné výsledky dílčích studií v tomto případě dány i značným ovlivněním aktivity PPAR γ příjmem přirozených ligandů ze stravy (viz kapitola 3.6.2) a nutrigenetickými interakcemi s variantami genu PPAR γ . Jedním z hlavních rizikových faktorů DM2 je obezita (Haslam, 2005), která je způsobena nerovnováhou mezi příjmem a výdejem energie. Tato nerovnováha je zapříčiněna i špatnými stravovacími návyky a nevhodným výběrem diety (Astrup a kol., 2000). Dietoterapie je zásadním nástrojem léčby jak DM2, tak obezity. Znalost vztahu metabolické odpovědi na specifické složení diety a konkrétních genetických polymorfismů je základem pro tzv. personalizovanou výživu. V Tabulce 3 jsou shrnuty studie zabývající se interakcemi mezi polymorfismy genu pro PPAR γ a složkami diety ve vztahu k DM2 a úzce souvisejícím patofyziologickým stavům. Prakticky všechny studie, ve kterých byla identifikována signifikantní nutrigenetická interakce, zahrnovaly variantu genu PPAR γ Pro12Ala.

Složky diety	Fenotyp	Zdroj
↑ PUFA, SFA	12Ala: ↑ inzulinová senzitivita ↓ BMI	Luan a kol., 2001
↓ PUFA, SFA	12Ala: ↓ inzulinová senzitivita ↑ BMI	
↑ MK	12Ala: ↑ inzulinová senzitivita Ala12Ala: ↑ BMI	Lamri a kol., 2012
↑ MUFA	12Ala: ↑ inzulinová senzitivita	Soriguer a kol., 2006
↓ MUFA	12Ala: ↓ ↓ inzulinová senzitivita u obézních jedinců	
↑ MUFA	12Ala: ↑ inzulinová senzitivita 12Ala: ↓ BMI	Garaulet a kol., 2011
↓ MUFA	Bez signifikantních rozdílů	
↑ MUFA	12Ala: ↓ LDL cholesterol*	AlSaleh a kol., 2012
↓ MK	12Ala: ↑ LDL cholesterol* *v asociaci s Leu162Val polymorfismem genu pro PPARα	
↑ MK	12Ala: ↑ BMI, obvod pasu ↑ inzulinová senzitivita	Robitaille a kol., 2003
↓ MK	Pro12Pro: ↓ BMI, obvod pasu	
↑ PUFA	12Ala: ↓ celkový a LDL cholesterol ↑ BMI	Grygiel-Górniak a kol., 2017
↑ PUFA, SFA	12Ala: ↓ celkový cholesterol a TAG	AlSaleh a kol., 2011
↓ PUFA, SFA	12Ala: ↑ celkový a LDL cholesterol	
↑ PUFA, SFA	Ala12Ala: ↓ LDL cholesterol, TAG, ApoB ↑ HDL cholesterol ↑ exprese PPARγ, SREBP1c	Pihlajamäki a kol., 2015
↑ PUFA	Pro12Pro: ↓ TAG	
↑ PUFA	12Ala: ↑ riziko obezity	Nieters a kol., 2002
↑ sacharidy	12Ala: ↑ BMI	Marti a kol., 2002 Galbete a kol., 2013
↑ Vitamín E	12Ala: ↑ hladina adiponektinu	Campos-Perez a kol., 2018
↑ Lékořice lysá +nízkokalorická dieta	Pro12Pro: ↓ BMI ↑ inzulinová senzitivita 12Ala: Bez signifikantních rozdílů	Namazi a kol., 2017

Tabulka 3: Shrnutí Pro12Ala polymorfismu genu pro PPARγ v interakci se složkami diety a jejich fenotypový projev

12Ala – nositelé alespoň jedné mutované alely s aminokyselinou alanin, Ala12Ala – homozygoti s oběma mutovanými alelami s alaninem

↑ ↓ vyšší/níže projev v porovnání s ostatními variantami Pro12Ala polymorfismu PPAR γ

4.2.1 Interakce mastných kyselin ve stravě s polymorfismem Pro12Ala

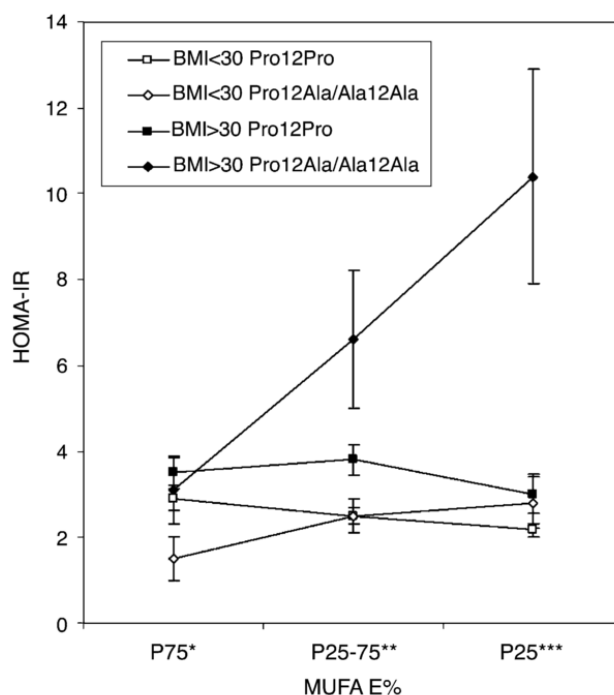
Interakce polymorfismu Pro12Ala se složkami diety, především s mastnými kyselinami, byly prokázány ve vztahu k dietě obsahující polynenasycené a nasycené mastné kyseliny. Nositelé alespoň jedné alely s alaninem, jejichž dieta obsahovala vysoký podíl tuků, byli senzitivnější k účinkům inzulínu než homozygoti Pro12Pro. V případě diety s nižším množstvím tuků se ale stav obrátil a tito Pro12Ala heterozygoti a Ala12Ala homozygoti vykazali naopak výraznější inzulinovou rezistenci (Luan a kol., 2000).

Stejně výsledky potvrzuje také studie RISCK u účastníků se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Vysoký podíl PUFA a SFA v kombinaci s polymorfismem Pro12Ala vedl ke snížení hladiny triacylglycerolů a celkového cholesterolu v krvi, čímž došlo k udržení normolipidemie a je spojován s nižším rizikem kardiovaskulárních a metabolických onemocnění (AlSaleh a kol., 2011).

V kanadské studii (Québec Family Study) je 12Ala alela v interakci s mastnými kyselinami spojována s vyšším BMI, obvodem pasu a akumulací tukové tkáně, zároveň ale také s nižším rizikem DM2 v porovnání s homozygoty pro ancestrální alelu. Snížením celkových tuků ve stravě u jedinců nesoucích alelu 12Ala nedochází k žádným signifikantním rozdílům v rámci BMI, u homozygotních jedinců Pro12Pro se ale s klesajícím příjmem mastných kyselin přímo úměrně snižuje také BMI a obvod pasu (Robitaille a kol., 2003).

Důležitost nutrigenetiky v rozvoji DM2 dokazuje i další rozsáhlá, prospektivní studie D.E.S.I.R. (4676 mužů a žen z francouzské populace). Homozygoti nesoucí prolin, kteří dietou přijímali vysoká množství mastných kyselin, měli vyšší riziko onemocnění diabetem 2. typu na rozdíl od nositelů alely pro alanin. Paradoxně měli ale homozygoti Ala12Ala vyšší BMI než Pro12Pro obézní jedinci (Lamri a kol., 2012).

Souvislost tuků v dietě s DM2 také zaznamenala studie vzorku španělské populace. Vysoký příjem tuků, konkrétně mononenasycených mastných kyselin (MUFA), ovlivňuje index inzulinové rezistence (HOMA IR, homeostasis model assesment inzulin resistance index) v závislosti na polymorfismu Pro12Ala a BMI (viz Obrázek 12).



Obrázek 12: Závislost HOMA IR a příjmu mononenasycených mastných kyselin u jedinců s polymorfismem PPAR γ 2 (Soriguer a kol., 2006).

MUFA E% značí energetický podíl mononenasycených mastných kyselin v % z celkového příjmu energie za den. Z grafu je patrné, že obézní jedinci (BMI>30) s alespoň jednou alelou nesoucí alanin, jejichž denní příjem MUFA je nižší mají podstatně vyšší index inzulinové rezistence. PPAR γ 2 se hojně nachází právě v tukové tkáni, to může vysvětlovat markantní vzrůst indexu inzulinové rezistence pouze u obézních jedinců (Soriguer a kol., 2006).

Při středomořské dietě, která je taktéž bohatá na mononenasycené mastné kyseliny, byla také zaznamenána markantní souvislost polymorfismu Pro12Ala a inzulinové senzitivity. Jedinci s Ala12 měli nižší index inzulinové rezistence než Pro12Pro homozygoti (Garaulet a kol., 2011). U jedinců, kteří měli po vysokotukové dietě s velkým obsahem nasycených mastných kyselin zvýšenou hladinu celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a apolipoproteinu B, byla zavedena dieta s vysokým příjmem MUFA nebo naopak dieta se sníženým množstvím tuků. Skupina jedinců s Pro12Ala polymorfismem podstupujících vysokotučnou dietu s velkým obsahem MUFA měla v asociaci s Leu162Val polymorfismem genu PPAR α výrazně nižší hladinu LDL cholesterolu v krvi. Skupina s nízkotučnou dietou ve stejné asociaci měla naopak hladinu LDL cholesterolu vyšší (AlSaleh a kol., 2012).

Ala12Ala genotyp je spojován s nižší hladinou lipidů v krvi. Po zavedení diety bohaté na PUFA a SFA je míra transkripční aktivity u jedinců s tímto genotypem srovnatelná s Pro12Pro genotypem v nezávislosti na dietě. Příjem PUFA navíc upravuje hladinu sérových lipidů, aniž by ovlivňoval expresi PPAR γ 2 v tukové tkáni. Tyto výsledky naznačují, že PUFA a PPAR γ 2 genotyp ovlivňují hladinu lipidů v krvi přes jiné signální dráhy. Pro12Pro homozygoti mohou čerpat větší benefity v rámci homeostáze lipidů ze zavedení diety s vysokým příjmem PUFA (Pihlajamäki a kol., 2015).

Studie postmenopausálních žen, které dodržovaly dietu s velkým příjmem polynenasycených mastných kyselin a polymorfismem Pro12Ala zaznamenala nižší riziko rozvoje dyslipidemie, která je spojena s kardiovaskulárními onemocněními a také s DM2. I přesto, že nositelé 12Ala alely měli vyšší BMI, jejich hladina lipidů v krvi zůstávala v normě (Grygiel-Górniak a kol., 2017).

4.2.2 Interakce ostatních složek potravy s polymorfismem Pro12Ala

Polymorfismy PPAR γ interagují ve velké míře nejen s mastnými kyselinami, ale také s jinými látkami ve stravě, které slouží jako ligandy PPAR γ . Snížená aktivita PPAR γ způsobená Pro12Ala polymorfismem může být zmírněna díky většímu příjmu vitamínu E, který je rozpustný v tucích a slouží jako antioxidant a má protizánětlivé účinky (Jiang, 2014; Campos-Perez a kol., 2018). Subjekty s Pro12Ala polymorfismem a vyšším příjmem vitamínu E měli vyšší hladinu adiponektinu v krvi než Pro12Pro jedinci, což značí protektivní roli tohoto polymorfismu v rozvoji DM2 a v interakci s příjmem vitamínu E (Campos-Perez a kol., 2018).

V íránské populaci obézních jedinců byl zkoumán efekt extraktu z Lékořice lysé (Glycyrrhiza Glabra) a polymorfismu Pro12Ala na úpravu inzulinové senzitivity. Z výsledků studie plyne, že suplementy Lékořice lysé v kombinaci s nízkokalorickou dietou mohou být přínosem pro Pro12Pro homozygoty, neboť u nich dochází k úpravě BMI a inzulinové senzitivity (Namazi a kol., 2017).

5 Závěr

Riziko rozvoje diabetu 2. typu ovlivňuje velké množství faktorů, ne všechny jsou však v současnosti detailně známy. Prokazatelnou roli v patogenezi tohoto onemocnění mají, kromě genetické predispozice a životního stylu, nutrigenetické interakce, kterých se účastní polymorfismus Pro12Ala v genu pro PPAR γ a mastné kyseliny přirozeně se vyskytující ve stravě. Etiopatogeneze DM2 a rozvoj chronických komplikací tohoto onemocnění jsou spojovány s dyslipidemií a hyperglykemií. Jak metabolismus glukózy, tak metabolismus lipidů je z velké části ovlivněn nukleárním receptorem PPAR γ a změna aktivity tohoto proteinu může způsobit poruchu homeostáze těchto látek s následným rozvojem inzulinové rezistence. Aktivita PPAR γ je podmíněna navázáním ligandu na ligand-vazebnou doménu tohoto proteinu. Přirozené agonisty PPAR γ je možné nalézt ve stravě, nejčastěji pak v tucích a olejích ve formě nasycených nebo nenasycených mastných kyselin.

Polymorfismus Pro12Ala je jednonukleotidovým polymorfismem v 12. kodónu mRNA PPAR γ 2 a následkem této změny v sekvenci DNA dochází k substituci aminokyseliny prolinu za alanin. Tato změna výsledné struktury proteinu snižuje jeho schopnost aktivace.

Výsledky dosavadních studií, které byly shrnuty v této práci, dokazují, že variantní alela Pro12Ala polymorfismu má protektivní účinky na rozvoj DM2, které jsou navíc zesílené dietou s vysokým obsahem mononenasycených mastných kyselin. Nositelé alely Ala jsou dokonce více odolní proti nežádoucím účinkům způsobeným příjmem nasycených mastných kyselin, to může být způsobeno nižší schopností aktivace takto mutovaného proteinu. U obézních Pro12 homozygotů byla zaznamenána přímá úměra HOMA IR a denního příjmu MUFA. Tyto výsledky nejen potvrzují význam složení diety coby klíčového faktoru v terapii DM2, ale ukazují na význam personalizace dietoterapie na základě individuálních genetických predispozic.

6 Seznam použité literatury

Review jsou označeny symbolem *

ALSALEH, Aseel, Gary S. FROST, Bruce A. GRIFFIN, Julie A. LOVEGROVE, Susan A. JEBB, Thomas A.B. SANDERS and Sandra D. O'DELL, 2012. PPAR γ 2 gene Pro12Ala and PPAR α gene Leu162Val single nucleotide polymorphisms interact with dietary intake of fat in determination of plasma lipid concentrations. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics* [online]. 4(6), 354–366. ISSN 16616499. Available at: doi:10.1159/000336362

ALSALEH, Aseel, Sandra D. O'DELL, Gary S. FROST, Bruce A. GRIFFIN, Julie A. LOVEGROVE, Susan A. JEBB and Thomas A. B. SANDERS, 2011. Interaction of *PPARG* Pro12Ala with dietary fat influences plasma lipids in subjects at cardiometabolic risk. *Journal of Lipid Research* [online]. 52(12), 2298–2303. ISSN 0022-2275. Available at: doi:10.1194/jlr.P019281

ARUNACHALAM, Sankarganesh, P. B. TIRUPATHI PICHIAH and Shanmugam ACHIRAMAN, 2013. Doxorubicin treatment inhibits PPAR γ and may induce lipotoxicity by mimicking a type 2 diabetes-like condition in rodent models. *FEBS Letters* [online]. B.m.: Federation of European Biochemical Societies, 587(2), 105–110. ISSN 00145793. Available at: doi:10.1016/j.febslet.2012.11.019

ASTRUP, Arne, Louise RYAN, Gary K GRUNWALD, Mette STORGAARD, Wim SARIS, Ed MELASON and James O HILL, 2000. The role of low-fat diets in body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies. *International Journal of Obesity* [online]. 24(12), 1545–1552. ISSN 0307-0565. Available at: doi:10.1038/sj.ijo.0801453

AUCLAIR, Martine et al., 2013. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Mutations Responsible for Lipodystrophy With Severe Hypertension Activate the Cellular Renin–Angiotensin System. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [online]. Available at: doi:10.1161/ATVBAHA.112.300962

BARROSO et al., 1999. Dominant negative mutations in human PPAR alpha associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature*. 402(December), 880–883.

BECER, E and A ÇIRAKOĞLU, 2017. Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 gene on lipid profile and adipokines levels in obese subjects. *Balkan Journal of Medical Genetics* [online]. 20(1), 71–80. ISSN 1311-0160. Available at: doi:10.1515/bjmg-2017-0007

*BERGER, Joel and David E MOLLER, 2002. The Mechanisms of Action of PPARs. *In Vitro* [online]. Available at: doi:10.1146/annurev.med.53.082901.104018

BERGMAN, B C, D M HUNERDOSSE, A KEREĞE, M C PLAYDON and L PERREAULT, 2012. Localisation and composition of skeletal muscle diacylglycerol predicts insulin resistance in humans [online]. 1140–1150. Available at: doi:10.1007/s00125-011-2419-7

*BERNÁ, Genoveva, María Jesús OLIVERAS-LÓPEZ, Enrique JURADO-RUÍZ, Juan TEJEDO, Francisco BEDOYA, Bernat SORIA and Franz MARTÍN, 2014. Nutrigenetics and nutrigenomics insights into diabetes etiopathogenesis. *Nutrients* [online]. **6**(11), 5338–5369. ISSN 20726643. Available at: doi:10.3390/nu6115338

BLACK, Mary Helen et al., 2015. Variation in PPARG Is Associated With Longitudinal Change in Insulin Resistance in Mexican Americans at Risk for Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* [online]. **100**(March 2015), 1187–1195. Available at: doi:10.1210/jc.2014-3246

BRAISSANT, Olivier, Fabianne FOUFELLE, Christian SCOTTO, Michel DAUCA and Walter WAHLI, 1996. Differential Expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors(PPARs): Tissue Distribution of PPAR-alfa,-beta,-gamma in the Adult Rat [online]. **137**(1). Available at: doi:10.1210/en.137.1.354

BUTT, Huma and Shahida HASNAIN, 2016. The C1431T polymorphism of peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ) is associated with low risk of diabetes in a Pakistani cohort. *Diabetology & Metabolic Syndrome* [online]. B.m.: BioMed Central, 4–9. ISSN 1758-5996. Available at: doi:10.1186/s13098-016-0183-z

BUZZETTI, Raffaella et al., 2004. The common PPAR- γ 2 Pro12Ala variant is associated with greater insulin sensitivity. *European Journal of Human Genetics* [online]. **12**(12), 1050–1054. ISSN 10184813. Available at: doi:10.1038/sj.ejhg.5201283

CAMPOS-PEREZ, Wendy, Nathaly TORRES-CASTILLO, Mariana PEREZ-ROBLES, Jose Francisco MUÑOZ-VALLE, Barbara VIZMANOS-LAMOTTE and Erika MARTINEZ-LOPEZ, 2018. Interaction of Vitamin E Intake and Pro12Ala Polymorphism of PPARG with Adiponectin Levels. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics* [online]. **10**(5–6), 172–180. ISSN 16616758. Available at: doi:10.1159/000486160

CAPACCIO, D, A CICCODICOLA, L SABATINO, A CASAMASSIMI, M PANCIONE, A FUCCI, A FEBBRARO, A MERLINO, G GRAZIANO and V COLANTUONI, 2010. A novel germline mutation in Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ gene associated with large intestine polyp formation and dyslipidemia. *BBA - Molecular Basis of Disease* [online]. B.m.: Elsevier B.V., **1802**(6), 572–581. ISSN 0925-4439. Available at: doi:10.1016/j.bbadis.2010.01.012

DEEB, S S, L FAJAS, M NEMOTO, J PIHLAJAMAKI, L MYKKANEN, J KUUSISTO, M LAAKSO, W FUJIMOTO and J AUWERX, 1998. A Pro12Ala substitution in PPAR gamma 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nature Genetics* [online]. **20**(3), 284–287. ISSN 1061-4036. Available at: doi:10.1038/3099

DEMIR, T, H ONAY, D B SAVAGE, E TEMELOGLU, A K UZUM, P KADIOGLU, C ALTAY, S OZEN, L DEMIR, U CAVDAR and B AKINCI, 2016. Familial partial lipodystrophy linked to a novel peroxisome proliferator activator receptor -c (PPARG) mutation, H449L: a comparison of people with this mutation and those with classic codon 482 Lamin A/C (LMNA) mutations. *Diabetic Medicine* [online]. 1445–1450. Available at: doi:10.1111/dme.13061

DIEZKO, Rolf and Guntram SUSKE, 2013. Ligand Binding Reduces SUMOylation of the Peroxisome Proliferator-activated Receptor gamma (PPARgamma) Activation Function 1 (AF1) Domain. *PLoS ONE* [online]. **8**(6). ISSN 19326203. Available at: doi:10.1371/journal.pone.0066947

*DUBOIS, Vanessa, Jérôme EECKHOUTE, Philippe LEFEBVRE and Bart STAELS, 2017. Distinct but complementary contributions of PPAR isotypes to energy homeostasis. *Journal of Clinical Investigation* [online]. **127**(4), 1202–1214. ISSN 15588238. Available at: doi:10.1172/JCI88894

DYMENT, D A, W T GIBSON, L HUANG, H BASSYOUNI, R A HEGELE and A M INNES, 2014. Biallelic mutations at PPARG cause a congenital, generalized lipodystrophy similar to the Berardinelli-Seip syndrome. *European Journal of Medical Genetics* [online]. B.m.: Elsevier Masson SAS, **57**(9), 524–526. ISSN 1769-7212. Available at: doi:10.1016/j.ejmg.2014.06.006

*FEIGE, Jérôme N., Laurent GELMAN, Liliane MICHALIK, Béatrice DESVERGNE and Walter WAHLI, 2006. From molecular action to physiological outputs: Peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions. *Progress in Lipid Research* [online]. **45**(2), 120–159. ISSN 01637827. Available at: doi:10.1016/j.plipres.2005.12.002

FORMAN, Barry M., Peter TONTONNOZ, Jasmine CHEN, Regina P. BRUN, Bruce M. SPIEGELMAN and Ronald M. EVANS, 1995. 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandin J₂ is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR γ . *Cell* [online]. **83**(5), 803–812. ISSN 00928674. Available at: doi:10.1016/0092-8674(95)90193-0

GALBETE, C, E TOLEDO and J. Alfredo MARTÍNEZ, 2013a. Pro12Ala Variant of the PPARG2 Gene Increases Body Mass Index: An Updated Meta-Analysis Encompassing 49,092 Subjects. *Obesity* [online]. **21**(7), 1486–1495. Available at: doi:10.1002/oby.20150

GALBETE, Cecilia, Jon TOLEDO, Miguel Ángel MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J. Alfredo MARTÍNEZ, Francisco GUILLÉN-GRIMA and Amelia MARTI, 2013b. Lifestyle factors modify obesity risk linked to PPARG2 and FTO variants in an elderly population: A cross-sectional analysis in the SUN Project. *Genes and Nutrition* [online]. **8**(1), 61–67. ISSN 15558932. Available at: doi:10.1007/s12263-012-0296-4

GARAULET, Marta, Caren E. SMITH, Teresa HERNÁNDEZ-GONZÁLEZ, Yu Chi LEE and Jose M. ORDOVÁS, 2011. PPAR γ Pro12Ala interacts with fat intake for obesity and weight loss in a behavioural treatment based on the Mediterranean diet. *Molecular Nutrition and Food Research* [online]. **55**(12), 1771–1779. ISSN 16134125. Available at: doi:10.1002/mnfr.201100437

*GEORGOULIS, Michael, Meropi D. KONTOGIANNI and Nikos YIANNAKOURIS, 2014. Mediterranean diet and diabetes: Prevention and treatment. *Nutrients* [online]. **6**(4), 1406–1423. ISSN 20726643. Available at: doi:10.3390/nu6041406

GOTO, Tsuyoshi, Joo-young LEE, Aki TERAMINAMI, Yong-il KIM, Shizuka HIRAI, Taku UEMURA, Hiroyasu INOUE, Nobuyuki TAKAHASHI and Teruo KAWADA, 2011. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- α stimulates both differentiation and fatty acid oxidation in adipocytes. *Journal of Lipid Research* [online]. 52(5), 873–884. ISSN 0022-2275. Available at: doi:10.1194/jlr.M011320

GOUDA, Hebe N., Gurdeep S. SAGOO, Anne Helen HARDING, Jan YATES, Manjinder S. SANDHU and Julian P.T. HIGGINS, 2010. The association between the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 (PPARG2) Pro12Ala gene variant and type 2 diabetes mellitus: A HuGE review and meta-analysis. *American Journal of Epidemiology* [online]. 171(6), 645–655. ISSN 00029262. Available at: doi:10.1093/aje/kwp450

GRUNDY, Scott M. and Margo A DENKE, 1990. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *Journal of lipid research*. 31(7), 1149–1172. ISSN 0022-2275.

*GRYGIEL-GÓRNIAK, Bogna, 2014. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications--a review. *Nutrition journal* [online]. 13, 17. ISSN 1475-2891. Available at: doi:10.1186/1475-2891-13-17

GRYGIEL-GÓRNIAK, Bogna, E. KACZMAREK, M. MOSOR, J. PRZYSŁAWSKI and J. NOWAK, 2017. The gene-diet associations in postmenopausal women with newly diagnosed dyslipidemia. *Journal of Nutrition, Health and Aging* [online]. 21(9), 1031–1037. ISSN 17604788. Available at: doi:10.1007/s12603-017-0877-4

GUO, Chun, Yali LI, Chien Hung GOW, Madeline WONG, Jikun ZHA, Chunxia YAN, Hongqi LIU, Yongjun WANG, Thomas P. BURRIS and Jinsong ZHANG, 2015. The optimal corepressor function of nuclear receptor corepressor (NCoR) for peroxisome proliferator-activated receptor γ requires g protein pathway suppressor 2. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 290(6), 3666–3679. ISSN 1083351X. Available at: doi:10.1074/jbc.M114.598797

*HASLAM, David W, 2005. Obesity. *Lancet* [online]. 1197–1209. Available at: doi:10.1016/S0140-6736(05)67483-1

CHANDRAN, Karthic, Sudeshna GOSWAMI and Neelam SHARMA-WALIA, 2016. Implications of a peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) ligand clofibrate in breast cancer. *Oncotarget* [online]. 7(13), 15577–99. ISSN 1949-2553. Available at: doi:10.18632/oncotarget.6402

CHISTIAKOV, Dimitry A, Viktor A POTAPOV, Dmitry S KHODIREV, Minara S SHAMKHALOVA, Marina V SHESTAKOVA and Valery V NOSIKOV, 2010. The PPAR γ Pro12Ala variant is associated with insulin sensitivity in Russian normoglycaemic and type 2 diabetic subjects. *Diabetes & Vascular Disease Research* [online]. 56–62. Available at: doi:10.1177/1479164109347689

JIANG, Qing, 2014. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant and anti-inflammatory activities and the role in disease prevention and therapy. *Free Radic Biol Med* [online]. 7(12), 1225–1241. Available at: doi:10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035

KIMCHI-SARFATY, Chava, Jung Mi OH, In Wha KIM, Zuben E. SAUNA, Anna Maria CALCAGNO, Suresh V. AMBUDKAR and Michael M. GOTTESMAN, 2007. A 'silent' polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science* [online]. **315**(5811), 525–528. ISSN 00368075. Available at: doi:10.1126/science.1135308

KLEIN, Fabrice A.C., R. Andrew ATKINSON, Noelle POTIER, Dino MORAS and Jean CAVARELLI, 2005. Biochemical and NMR mapping of the interface between CREB-binding protein and ligand binding domains of nuclear receptor: Beyond the LXXLL motif. *Journal of Biological Chemistry* [online]. **280**(7), 5682–5692. ISSN 00219258. Available at: doi:10.1074/jbc.M411697200

KUBOTA, Naoto et al., 1999. PPAR γ mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Molecular Cell* [online]. **4**(4), 597–609. ISSN 10972765. Available at: doi:10.1016/S1097-2765(00)80210-5

LAMRI, A., C. ABI KHALIL, R. JAZIRI, G. VELHO, O. LANTIERI, S. VOL, P. FROGUEL, B. BALKAU, M. MARRE, F. FUMERON and D.E.S.I.R. E Study I R Study GROUP, 2012. Dietary fat intake and polymorphisms at the PPARG locus modulate BMI and type 2 diabetes risk in the D.E.S.I.R. prospective study. *International Journal of Obesity* [online]. B.m.: Nature Publishing Group, **36**(2), 218–24. ISSN 1476-5497. Available at: doi:10.1038/ijo.2011.91

LI, Qing, Rong CHEN, Lizhan BIE, Dandan ZHAO, Chunkai HUANG and Jiang HONG, 2015. Association of the variants in the PPARG gene and serum lipid levels: A meta-analysis of 74 studies. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* [online]. **19**(1), 198–209. ISSN 15821838. Available at: doi:10.1111/jcmm.12417

LUAN, Jian an, Paul O BROWNE, Anne-Helen HARDING, David J HALSALL, Stephen O'RAHILLY, V.K. Krishna CHATTERJEE and Nicgolas J WAREHAM, 2001. Evidence for Gene-Nutrient Interaction at the PPARGgamma Locus. *Diabetes* [online]. **49**(January), 126–130. ISSN 0012-1797. Available at: doi:10.2337/db06-0414

*MADSEN et al., 2008. Macronutrients and obesity: views, news and reviews. *Future Lipidology* [online]. **875**. Available at: doi:10.2217/17460875.3.1.43

MAEDA, Norikazu et al., 2001. PPARgamma Ligands Increase Expression and Plasma Concentrations of Adiponectin, an Adipose-Derived Protein. *Diabetes* [online]. **50**(9), 2094–2099. ISSN 00121797. Available at: doi:10.2337/diabetes.50.9.2094

MAHAJAN, A and W ZHANG, 2014. Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility. *Nature Genetics* [online]. **137**(32), 10160–10163. ISSN 1527-5418. Available at: doi:10.1021/jacs.5b07154.Total

MANNING, Alisa, Marie-France HIVERT, Robert A SCOTT and Jonna L GRIMSBY, 2013. A genome-wide approach accounting for body mass index identifies genetic variants influencing fasting glycemic traits and insulin resistance. *Nature Genetics* [online]. **44**(6), 659–669. Available at: doi:10.1038/ng.2274.A

- MANSOORI, Anahita, Maryam AMINI, Fariba KOLAHDOOZ and Ensiyeh SEYEDREZAZADEH, 2015. Obesity and Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Nutrition and Metabolism* [online]. **67**(2), 104–118. ISSN 14219697. Available at: doi:10.1159/000439285
- MARTI, A, M.S. CORBALAN, M.A. MARTINEZ-GONZALEX, L FORGA and J.A. MARTINEZ, 2002. CHO intake alters obesity risk associated with Pro12Ala polymorphism of PPAR γ gene. *J Physiol Biochem* [online]. **58**(4), 219–220. ISSN 1138-7548. Available at: doi:10.1007/BF03179859
- MATSUO, Tomoaki, Yoshio NAKATA, Yasutomi KATAYAMA, Motoyuki IEMITSU, Seiji MAEDA, Tomohiro OKURA, Maeng-kyu KIM, Hiroyuki OHKUBO, Kikuko HOTTA and Kiyoji TANAKA, 2009. PPARG Genotype Accounts for Part of Individual Variation in Body Weight Reduction in Response to Calorie Restriction. *Obesity* [online]. B.m.: Nature Publishing Group, **17**(10), 1924–1931. ISSN 1930-7381. Available at: doi:10.1038/oby.2009.199
- MEDINA-GOMEZ, Gema et al., 2007. PPAR gamma 2 prevents lipotoxicity by controlling adipose tissue expandability and peripheral lipid metabolism. *PLoS Genetics* [online]. **3**(4), 0634–0647. ISSN 15537390. Available at: doi:10.1371/journal.pgen.0030064
- MEIRHAEGHE, Aline, Lluís FAJAS, Nicole HELBECQUE, Dominique COTTEL, Pascal LEBEL, Jean DALLONGEVILLE, Samir DEEB, Johan AUWERX and Philippe AMOUYEL, 1998. A genetic polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor γ gene influences plasma leptin levels in obese humans. *Human Molecular Genetics* [online]. **7**(3), 435–440. ISSN 09646906. Available at: doi:10.1093/hmg/7.3.435
- MIEHLE, Konstanze, Joseph PORRMANN, Diana MITTER, Michael STUMVOLL, Christiane GLASER, Mathias FASSHAUER and Katrin HOFFMANN, 2016. Novel peroxisome proliferator-activated receptor gamma mutation in a family with familial partial lipodystrophy type 3. *Clinical Endocrinology* [online]. **84**(1), 141–148. ISSN 13652265. Available at: doi:10.1111/cen.12837
- MICHALIK, Liliane et al., 2001. Impaired skin wound healing in peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α and PPAR β mutant mice. *The Journal of Cell Biology* [online]. **154**(4), 799–814. ISSN 0021-9525. Available at: doi:10.1083/jcb.200011148
- MORRIS, A, B VOIGHT and T TESLOVICH, 2012. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nature genetics* [online]. **44**(9), 981–990. ISSN 1061-4036. Available at: doi:10.1038/ng.2383.Large-scale
- NAMAZI, Nazli, Mohammad ALIZADEH, Elham MIRTAHERI and Safar FARAJNIA, 2017. The effect of dried Glycyrrhiza Glabra L. Extract on obesity management with regard to PPAR- γ 2 (Pro12Ala) gene polymorphism in obese subjects following an energy restricted diet. *Advanced Pharmaceutical Bulletin* [online]. **7**(2), 221–228. ISSN 22517308. Available at: doi:10.15171/apb.2017.027

NIETERS, Alexandra, Nikolaus BECKER and Jakob LINSEISEN, 2002. Polymorphisms in candidate obesity genes and their interaction with dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids affect obesity risk in a sub-sample of the EPIC-Heidelberg cohort. *European Journal of Nutrition* [online]. **41**(5), 210–221. ISSN 14366207. Available at: doi:10.1007/s00394-002-0378-y

NOLAN, John J, Bernhard LUDVIK, Patricia BEERDSEN, Mary JOYCE and Jerrold OLEFSKY, 1994. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *The New England Journal of Medicine* [online]. **331**(13), 842–845. Available at: doi:10.1056/NEJM199411033311803

NOLTE, Robert T. et al., 1998. Ligand binding and co-activator assembly of the peroxisome proliferator- activated receptor- γ . *Nature* [online]. **395**(6698), 137–143. ISSN 00280836. Available at: doi:10.1038/25931

OLADI, Mohammadreza et al., 2015. Impact of the C1431T polymorphism of the peroxisome proliferator activated receptor-gamma (PPAR- γ) gene on fasted serum lipid levels in patients with coronary artery disease. *Annals of Nutrition and Metabolism* [online]. **66**(2–3), 149–154. ISSN 14219697. Available at: doi:10.1159/000381358

OLIVER, W. R. et al., 2001. A selective peroxisome proliferator-activated receptor delta agonist promotes reverse cholesterol transport. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. **98**(9), 5306–11. ISSN 0027-8424. Available at: doi:10.1073/pnas.091021198

*ORTEGA, Ángeles, Genoveva BERNÁ, Anabel ROJAS, Franz MARTÍN and Bernat SORIA, 2017. Gene-Diet interactions in type 2 diabetes: The chicken and egg debate. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **18**(6). ISSN 14220067. Available at: doi:10.3390/ijms18061188

*OWEN, G. I. and A. ZELEN, 2000. Origins and evolutionary diversification of the nuclear receptor superfamily. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci* [online]. **57**, 809–827. ISSN 1420-682X. Available at: doi:10.1007/s000180050043

*PALOMER, Xavier, Javier PIZARRO-DELGADO, Emma BARROSO and Manuel VÁZQUEZ-CARRERA, 2017. Palmitic and Oleic Acid: The Yin and Yang of Fatty Acids in Type 2 Diabetes Mellitus. *Trends in Endocrinology & Metabolism* [online]. B.m.: Elsevier Ltd, **29**(3), 178–190. ISSN 10432760. Available at: doi:10.1016/j.tem.2017.11.009

*PAP, Attila, Ixchelt CUARANTA-MONROY, Matthew PELOQUIN and Laszlo NAGY, 2016. Is the mouse a good model of human PPAR γ -related metabolic diseases? *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **17**(8), 1–22. ISSN 14220067. Available at: doi:10.3390/ijms17081236

PARK, K S, T P CIARALDI, L ABRAMS-CARTER, S MUDALIAR, S E NIKOULINA and R R HENRY, 1997. PPAR-gamma gene expression is elevated in skeletal muscle of obese and type

II diabetic subjects. *Diabetes* [online]. **46**(7), 1230–1234. ISSN 0012-1797. Available at: doi:10.2337/diabetes.46.7.1230

PIERCE, M, H KENN and C BRADLEY, 1995. Risk of Diabetes in Offsprings of Parents with Non-insulin-dependent Diabetes. *Diabetes Medicine* [online]. 6–13. Available at: doi:10.1111/j.1464-5491.1995.tb02054.x

PIHLAJAMÄKI, Jussi et al., 2015. Dietary polyunsaturated fatty acids and the Pro12Ala polymorphisms of PPARG regulate serum lipids through divergent pathways: a randomized crossover clinical trial. *Genes and Nutrition* [online]. **10**(6). ISSN 18653499. Available at: doi:10.1007/s12263-015-0493-z

QUEIROZ, E M, I M CASTRO and R N FREITAS, 2015. IGF2, LEPR , POMC , PPARG , and PPARGC1 gene variants are associated with obesity-related risk phenotypes in Brazilian children and adolescents. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* [online]. **48**, 595–602. Available at: doi:10.1590/1414-431X20154155

REN, Delin, Trevor N COLLINGWOOD, Edward J REBAR, Alan P WOLFFE and Heidi S CAMP, 2002. PPARGgamma knockdown by engineered transcription factors: exogenous PPARGgamma2 but not PPARGgamma1 reactivates adipogenesis [online]. (734), 27–32. Available at: doi:10.1101/gad.953802.GENES

RICOTE, M, J HUANG, L FAJAS, A LI, J WELCH, J NAJIB, J L WITZTUM, J AUWERX, W PALINSKI and C K GLASS, 1998. Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARGgamma) in human atherosclerosis and regulation in macrophages by colony stimulating factors and oxidized low density lipoprotein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. **95**(13), 7614–7619. ISSN 0027-8424. Available at: doi:10.1073/pnas.95.13.7614

ROBITAILLE, J., J. P. DESPRÉS, L. PÉRUSSE and Marie Claude VOHL, 2003. The PPARGgamma P12A polymorphism modulates the relationship between dietary fat intake and components of the metabolic syndrome: Results from the Québec Family Study. *Clinical Genetics* [online]. **63**(2), 109–116. ISSN 00099163. Available at: doi:10.1034/j.1399-0004.2003.00026.x

ROOKI, Hassan, Monir Sadat HAERIAN, Pedram AZIMZADEH, Reza MIRHAFEZ, Mahmoud EBRAHIMI, Gordon FERNS, Majid GHAYOUR-MOBARHAN and Mohammad Reza ZALI, 2014. Associations between C1431T and Pro12Ala variants of PPARG γ gene and their haplotypes with susceptibility to metabolic syndrome in an Iranian population. *Molecular Biology Reports* [online]. **41**(5), 3127–3133. ISSN 15734978. Available at: doi:10.1007/s11033-014-3172-z

RUIZ-NARVÁEZ, 2005. Is the Ala12 variant of the PPARG gene an “unthrifty allele”? [online]. (Ld), 547–551. Available at: doi:10.1136/jmg.2004.026765

SETHI, Sanjeev, Ouliana ZIOUZENKOVA, Heyu NI, Denisa D. WAGNER, Jorge PLUTZKY and Tanya N. MAYADAS, 2002. Oxidized omega-3 fatty acids in fish oil inhibit leukocyte-

endothelial interactions through activation of PPAR α . *Blood* [online]. **100**(4), 1340–1346. ISSN 00064971. Available at: doi:10.1182/blood-2002-01-0316

SHAW, J. E., R. A. SICREE and P. Z. ZIMMET, 2010. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice* [online]. **87**(1), 4–14. ISSN 01688227. Available at: doi:10.1016/j.diabres.2009.10.007

SORIGUER, Federico, Sonsoles MORCILLO, Fernando CARDONA, Gabriel OLVEIRA, Francisco TINAHONES and Isabel ESTEVA, 2006. Pro12Ala Polymorphism of the PPARG2 Gene Is Associated with Type 2 Diabetes Mellitus and Peripheral Insulin Sensitivity in a Population with a High Intake of Oleic Acid. (March), 2325–2330.

*SPIEGELMAN, Bruce M., 1998. PPAR Gamma Adipogenic Regulator and Thiazolidinedione Receptor. *Diabetes* [online]. **47**(3), 507–514. ISSN 0012-1797. Available at: doi:10.2337/diabetes.52.1.1

STRYJECKI, Carolina et al., 2016. Association between PPAR- γ 2 Pro12Ala genotype and insulin resistance is modified by circulating lipids in Mexican children. *Scientific Reports* [online]. B.m.: Nature Publishing Group, **6**(1), 24472. ISSN 2045-2322. Available at: doi:10.1038/srep24472

STUMVOLL, Michael, 2003. Glucose Allostasis [online]. **52**(December 2002). Available at: doi:10.2337/diabetes.52.4.903

*STUMVOLL, Michael, Barry J GOLDSTEIN and Timon W VAN HAEFTEN, 2005. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet (London, England)* [online]. **365**(9467), 1333–46. ISSN 1474-547X. Available at: doi:10.1016/S0140-6736(05)61032-X

*ŠEDA, Ondřej and Lucie ŠEDOVÁ, 2007. Peroxisome proliferator-activated receptors as molecular targets in relation to obesity and Type 2 diabetes. *Pharmacogenomics* [online]. **8**(6), 587–596. ISSN 1462-2416. Available at: doi:10.2217/14622416.8.6.587

ŠKRHA, J., T. PELIKÁNOVÁ and M. KVAPIL, 2017. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. *Česká diabetologická společnost ČLS JEP*.

TAKAHASHI, Haruya, Kohei SANADA, Hiroyuki NAGAI, Yongjia LI, Yumeko AOKI, Takeshi ARA, Shigeto SENO, Hideo MATSUDA, Rina YU, Teruo KAWADA and Tsuyoshi GOTO, 2017. Over-expression of PPAR α in obese mice adipose tissue improves insulin sensitivity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* [online]. B.m.: Elsevier Inc., **493**(1), 108–114. ISSN 10902104. Available at: doi:10.1016/j.bbrc.2017.09.067

TEMPLE, Karla A., Ronald N. COHEN, Sarah R. WONDISFORD, Christine YU, Dianne DEPLEWSKI and Fredric E. WONDISFORD, 2005. An intact DNA-binding domain is not required for peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) binding and activation on some PPAR response elements. *Journal of Biological Chemistry* [online]. **280**(5), 3529–3540. ISSN 00219258. Available at: doi:10.1074/jbc.M411422200

TSUJI, Motonori, Koichi SHUDO and Hiroyuki KAGECHIKA, 2015. Docking simulations suggest that all-trans retinoic acid could bind to retinoid X receptors. *Journal of Computer-Aided Molecular Design* [online]. B.m.: Springer International Publishing, **29**(10), 975–988. ISSN 1573-4951. Available at: doi:10.1007/s10822-015-9869-9

TZENG, John, Jaemin BYUN, Ji Yeon PARK, Takanobu YAMAMOTO, Kevin SCHESING, Bin TIAN, Junichi SADOSHIMA and Shin Ichi OKA, 2015. An ideal PPAR response element bound to and activated by PPAR α . *PLoS ONE* [online]. **10**(8). ISSN 19326203. Available at: doi:10.1371/journal.pone.0134996

VERGOTINE, Zelda, Yadiswa Y YAKO, Andre P KENGNE, Rajiv T ERASMUS and Tandi E MATSHA, 2014. Proliferator-activated receptor gamma Pro12Ala interacts with the insulin receptor substrate 1 Gly972Arg and increase the risk of insulin resistance and diabetes in the mixed ancestry population from South Africa. *BMC Genetics* [online]. **15**, 6–13. ISSN 14712156. Available at: doi:10.1186/1471-2156-15-10

WALKEY, Christopher J. and Bruce M. SPIEGELMAN, 2008. A functional peroxisome proliferator-activated receptor- γ ligand-binding domain is not required for adipogenesis. *Journal of Biological Chemistry* [online]. **283**(36), 24290–24294. ISSN 00219258. Available at: doi:10.1074/jbc.C800139200

WANG, An-ping, Xia LI, Ying ZHENG, Bi-lian LIU, Gan HUANG, Xiang YAN, Zhenqi LIU and Zhiguang ZHOU, 2013. Thiazolidinediones protect mouse pancreatic β -cells directly from cytokine-induced cytotoxicity through PPAR gamma -dependent mechanisms [online]. 163–173. Available at: doi:10.1007/s00592-010-0239-8

*WANG, Limei et al., 2014. Natural product agonists of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ): A review. *Biochemical Pharmacology* [online]. B.m.: Elsevier Inc., **92**(1), 73–89. ISSN 18732968. Available at: doi:10.1016/j.bcp.2014.07.018

WANG, Yong Xu, Chih Hao LEE, Sambath TIEP, Ruth T. YU, Jungyeob HAM, Heonjoong KANG and Ronald M. EVANS, 2003. Peroxisome-proliferator-activated receptor δ activates fat metabolism to prevent obesity. *Cell* [online]. **113**(2), 159–170. ISSN 00928674. Available at: doi:10.1016/S0092-8674(03)00269-1

XU, H. Eric et al., 1999. Molecular Recognition of Fatty Acids by Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. *Molecular Cell* [online]. **3**(3), 397–403. ISSN 10972765. Available at: doi:10.1016/S1097-2765(00)80467-0

YANG, Li Lan, Qi HUA, Rong Kun LIU and Zheng YANG, 2009. Association Between Two Common Polymorphisms of PPAR γ Gene and Metabolic Syndrome Families in a Chinese Population. *Archives of Medical Research* [online]. B.m.: Elsevier Inc, **40**(2), 89–96. ISSN 01884409. Available at: doi:10.1016/j.arcmed.2008.11.005

YEN, Chung-jen, Brock A BEAMER, Carlo NEGRI, Kristi SILVER and David P YARNALL, 1997. Molecular Scanning of the Human Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma

(hPPARgamma) Gene in Diabetic Caucasians: Identification of a Pro12Ala PPARgamma2 Missense Mutation [online]. **274**(241), 270–274. Available at: doi:10.1006/bbrc.1997.7798

YILMAZ-AYDOGAN, Hulya, Ozlem KURNAZ, Ozlem KURT, Basak AKADAM-TEKER, Ozlem KUCUKHUSEYIN, Atike TEKELI and Turgay ISBIR, 2011. Effects of the PPARG P12A and C161T gene variants on serum lipids in coronary heart disease patients with and without Type 2 diabetes [online]. 355–363. Available at: doi:10.1007/s11010-011-0987-y

*YKI-JÄRVINEN, 2004. Thiazolidinediones. *The New England Journal of Medicine* [online]. **31**(3), 525–556. ISSN 0952-6757. Available at: doi:10.1017/S0952675714000244

ZERBINO, Daniel R. et al., 2018. Ensembl 2018. *Nucleic Acids Research* [online]. **46**(D1), D754–D761. ISSN 13624962. Available at: doi:10.1093/nar/gkx1098

ZHAO W, Rasheed A. and TIKANNEN E., 2017. Identification of new susceptibility loci for type 2 diabetes and shared etiological pathways with coronary heart disease. *Nature Genetics* [online]. **137**(32), 10160–10163. ISSN 1527-5418. Available at: doi:10.1021/jacs.5b07154.Total

*ZIELENIAK, Andrzej, Marzena WÓJCIK and Lucyna A. WOŹNIAK, 2008. Structure and physiological functions of the human peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* [online]. **56**(5), 331–345. ISSN 0004069X. Available at: doi:10.1007/s00005-008-0037-y